

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**Departamento de Medicina**



***REGISTRO ESPAÑOL DE HELICOBACTER PYLORI:  
ANÁLISIS DE LOS DATOS ESPAÑOLES INCLUIDOS EN EL  
REGISTRO EUROPEO DE H. PYLORI (HP-EUREG)***

TESIS DOCTORAL

**MARÍA CALDAS ÁLVAREZ**

Madrid, 2018

**DIRECTORES:**

Prof. Javier Pérez Gisbert

Dr. Adrián Gerald McNicholl



El trabajo titulado “Registro Español de *Helicobacter pylori*: análisis de los datos españoles incluidos en el Registro Europeo de *H. pylori* (Hp-EuReg)”, recogido en la presente memoria, ha sido realizado por MARÍA CALDAS ÁLVAREZ bajo la dirección del Profesor Javier Pérez Gisbert, Profesor Titular del Departamento de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid, y del Dr. Adrián Gerald McNicholl, Doctor en Medicina por la Universidad Autónoma de Madrid.

**Opta al grado de Doctor**

MARÍA CALDAS ÁLVAREZ

VºBº Director:

Fdo.: Prof. Javier Pérez Gisbert

VºBº Co-Director:

Fdo.: Dr. Adrián Gerald McNicholl

## **AGRADECIMIENTOS**

“Me enseñaron que el camino del progreso no es ni rápido ni fácil”

*Marie Curie*

A mis directores de Tesis Doctoral, Javier Pérez Gisbert y Adrián McNicholl, por todo lo que me han enseñado y el tiempo que han invertido en este proyecto. Sin ellos el camino habría sido mucho más complicado. Son para mí un ejemplo a seguir y siempre les estaré agradecida por haberme dado la oportunidad de trabajar con ellos.

A todo el servicio de Aparato Digestivo del Hospital de La Princesa, por permitirme aprender de ellos en lo profesional y en lo personal y hacerme sentir como en casa. No me cansaré nunca de darles las gracias.

A mis amigos y a toda la gente que me ha acompañado a lo largo de este tiempo, por darme su apoyo y motivación en los momentos de desánimo.

Y por último, a mi familia: a mis padres y a mis hermanos. Por su amor inquebrantable y su apoyo incondicional en este proyecto y en el resto de facetas de mi vida. Ellos, sin duda, son mi mejor regalo.

## **ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS**

***H. pylori***: *Helicobacter pylori*.

**TNF  $\alpha$** : Factor de Necrosis Tumoral  $\alpha$ .

**IL**: interleuquina.

**Linfoma MALT**: Tejido Linfoide Asociado a Mucosas.

**IBP**: inhibidor de la bomba de protones.

**Hp-EuReg**: Registro Europeo de manejo de la infección por *H. pylori*.

**EHMSG**: European Helicobacter and Microbiota Study.

**ICH**: International Conference on Harmonisation.

**CEIC**: Comité Ético de Investigación Clínica.

**AEMPS**: Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS).

**e-CRD**: cuaderno de registro electrónico.

**AEG-REDCap**: Research Electronic Data Capture de la plataforma de la Asociación española de Gastroenterología.

**ITT**: análisis de eficacia por intención de tratar.

**PP**: análisis de eficacia por protocolo.

**Ag**: antígeno.

**I.C. 95%**: intervalo de confianza del 95%.

**N**: tamaño muestral en números absolutos.

**NA**: No aplicable (porcentaje no valorable por bajo tamaño muestral).

-- : Ausencia de pacientes en este grupo de tratamiento.

**OR**: Odds ratio.

**O**: omeprazol.

**P**: pantoprazol.

**E**: esomeprazol.

**DE**: dosis estándar del fármaco inhibidor de la bomba de protones.

**DD:** dosis dobles del fármaco inhibidor de la bomba de protones.

**A:** amoxicilina.

**C:** claritromicina.

**Rf:** rifabutina.

**Bi:** bismuto.

**M:** metronidazol.

**L:** levofloxacino.

**Dx:** doxiciclina.

**Tc:** tetraciclina.

**Rx:** rifaximina.

**Mx:** moxifloxacino.

**Cuádruple-CAM o C-CAM:** terapia cuádruple formada por un IBP, claritromicina, amoxicilina y metronidazol administrada en régimen concomitante.

**Triple-CAM o T-CA:** terapia triple formada por un IBP, claritromicina y amoxicilina.

**Cuádruple-BICA o C-BiCA:** terapia cuádruple formada por un IBP, bismuto, claritromicina y amoxicilina.

**Pylera<sup>®</sup>, Cuádruple-Pylera<sup>®</sup> o C-Pylera<sup>®</sup>:** terapia cuádruple en cápsula única que contiene bismuto, tetraciclina y metronidazol, asociada a un IBP.

**Secuencial-CAM o S-CAM:** terapia cuádruple formada por un IBP, claritromicina, amoxicilina y metronidazol administrada en régimen secuencial.

**Cuádruple-Clásica:** terapia cuádruple formada por un IBP, bismuto, tetraciclina y metronidazol.

**Triple-LA o T-LA:** terapia triple formada por un IBP, levofloxacino y amoxicilina.

**Cuádruple-BiLA o C-BiLA:** terapia cuádruple formada por un IBP, bismuto, levofloxacino y amoxicilina.

**Triple-MxA o T-MxA:** terapia triple formada por un IBP, moxifloxacino y amoxicilina.

**Triple-CM:** terapia triple formada por un IBP, claritromicina y metronidazol.



## RESUMEN

El manejo de la infección por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) representa un problema importante en nuestro medio; en primer lugar, por su elevada prevalencia en España (en torno al 40%), y en segundo lugar, por su implicación etio-patogénica en numerosas patologías, algunas de ellas de tanta trascendencia como son la enfermedad ulcerosa péptica o el adenocarcinoma gástrico.

Las recomendaciones de tratamiento prescrito de forma empírica, sin necesidad de cultivo, se deben guiar en función de la eficacia a los antibióticos objetivada a nivel local, probablemente por la variación del perfil de resistencias a los mismos. Con este objetivo como principal, y considerando España como el área a estudio, se realizó un estudio prospectivo, en el que se incluyeron 42 centros españoles y 11.132 pacientes, dentro del proyecto del Registro Europeo Hp-EuReg.

En términos generales, se obtuvo un mejor éxito terapéutico con el empleo de terapias cuádruples. En pacientes no alérgicos a penicilinas, la prescripción de tratamientos de forma empírica, inclusive hasta tercera línea, permitió alcanzar eficacias acumuladas del 98-100%, con un esquema de manejo como el que sigue: empleando un tratamiento cuádruple en primera línea (con bismuto asociado a la “triple estándar”, sin bismuto administrada en régimen concomitante, o cuádruple con bismuto y tetraciclina en cápsula única, comercializado como Pylera®), seguido de dos opciones de tratamiento de rescate: en forma de terapias con quinolonas (con un inhibidor de la bomba de protones, levofloxacino, amoxicilina y bismuto formando una terapia cuádruple, o una terapia triple asociando al inhibidor de la bomba de protones, moxifloxacino y amoxicilina) o una terapia cuádruple con bismuto optimizada como Pylera®, y empleando la estrategia opuesta en tercera línea. En los pacientes alérgicos a penicilinas, el empleo en primera línea de forma empírica de terapias cuádruples con bismuto y tetraciclina en su forma clásica o en

cápsula única, seguidas del tratamiento triple, asociando un inhibidor de la bomba de protones a claritromicina y levofloxacino como pauta de rescate, fueron los esquemas terapéuticos más eficaces para lograr porcentajes de erradicación del 94-96%.

Estas elevadas eficacias se consiguieron con un bajo porcentaje de efectos secundarios globales.

Con ello, podemos concluir que el tratamiento antibiótico empírico actualizado en España, permite una curación muy elevada de la infección por *H. pylori* sin necesidad de realizar cultivo bacteriano a través de procedimientos invasivos.

# INDICE

<b>I. INTRODUCCIÓN</b>	<b>pág. 15</b>
Introducción	pág. 16
Epidemiología y prevalencia	pág. 16
Implicaciones clínicas de la infección	pág. 17
Diagnóstico	pág. 19
Tratamiento	pág. 20
No alérgicos a penicilinas	pág. 20
Primera línea	pág. 20
Tratamientos de rescate	pág. 23
Alérgicos a penicilinas	pág. 25
Primera línea	pág. 25
Tratamientos de rescate	pág. 26
<b>II. OBJETIVOS</b>	<b>pág. 27</b>
Objetivo primario	pág. 28
Objetivos secundarios	pág. 28
<b>III. MÉTODOS</b>	<b>pág. 29</b>
Aspectos generales	pág. 30
Aspectos éticos	pág. 30
Criterios de inclusión y exclusión	pág. 31
Sistema de recogida de datos	pág. 31
Variables incluidas	pág. 32
Flujograma de pacientes	pág. 35
Análisis estadístico	pág. 36
<b>IV. RESULTADOS</b>	<b>pág. 38</b>
Análisis demográfico de la población incluida	pág. 39

Eficacia y seguridad de los principales tratamientos	pág. 41
No alérgicos a penicilinas	pág. 41
Primera línea	pág. 41
Segunda línea	pág. 54
Tercera línea	pág. 64
Eficacia acumulada	pág. 69
Alérgicos a penicilinas	pág. 70
Primera línea	pág. 71
Segunda línea	pág. 76
Tercera línea	pág. 79
Eficacia acumulada	pág. 81
<b>V. <u>DISCUSIÓN</u></b>	<b>pág. 83</b>
No alérgicos a penicilinas	pág. 84
Primera línea	pág. 84
Tratamientos de rescate	pág. 88
Eficacia acumulada	pág. 92
Alérgicos a penicilinas	pág. 93
Primera línea	pág. 94
Tratamientos de rescate	pág. 95
Eficacia acumulada	pág. 96
Limitaciones y fortalezas del estudio	pág. 97
<b>VI. <u>CONCLUSIONES</u></b>	<b>pág. 98</b>
<b>VII. <u>BIBLIOGRAFÍA</u></b>	<b>pág. 101</b>
<b>VIII. <u>ANEXOS</u></b>	<b>pág. 109</b>

# **I. INTRODUCCIÓN**

## Introducción

*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) es un bacilo flagelado, Gram negativo y acidófilo, identificado por primera vez en el año 1.940 por los científicos Freedburg y Barron en piezas quirúrgicas de gastrectomías, si bien fueron en un inicio erróneamente filiados como “espiroquetas” (1). Habiéndoles sido atribuido únicamente un papel de “espectador inocente”, este hallazgo se mantuvo en el olvido hasta que 35 años después, Steer y Colin-Jones identificaron los mismos microorganismos en muestras de úlceras gástricas, esta vez descritos como bacilos Gram negativos similares a la familia de las *Pseudomonas* (2). No obstante, no fue hasta el año 1.983 cuando los investigadores Barry J. Marshall y J. Robin Warren lograron aislar esta bacteria en biopsias gástricas humanas, permitiendo un estudio en mayor profundidad de sus características y llegando a proponer por primera vez el rol de esta bacteria en la etiopatogenia de la gastritis (3, 4).

## Epidemiología y prevalencia

La presencia de *H. pylori* en el ser humano data de alrededor de 60.000 años de historia, si bien esta cifra podría alcanzar e incluso superar los 100.000 años según algunos datos recientes (5).

La transmisión de esta bacteria parece tener una vía fundamentalmente interpersonal (y mayoritariamente intrafamiliar), sobre todo en condiciones de hacinamiento y bajo nivel socio-económico y de higiene (6-8). El agua poco higienizada podría suponer además otra forma de contagio añadida para los seres humanos (9).



Con la mejora de las condiciones higiénico-sanitarias en la mayoría de países europeos, se ha observado una tendencia descendente con el paso del tiempo, en la prevalencia de esta infección, pasando del 50% de la población afectada hace unos 30-40 años al 40% en la última década (10, 11). Los datos a este respecto en España cifran la prevalencia en torno al 50-55%, cifra plasmada en los artículos de Martín de Argila et al (12), Rodrigo Saez et al. (13) y Sánchez Ceballos et al. (14), si bien estos estudios se publicaron entre los años 1.996 y 2.007 y podrían no ajustarse a la realidad actual.

No obstante, asumiendo que el descenso de prevalencia europeo, en el mejor de los casos, también conllevara un descenso de prevalencia en España, la cifra del 40% continúa siendo muy elevada, y con ella las consecuencias clínicas derivadas de esta infección.

### **Implicaciones clínicas de la infección**

Al transmitirse la bacteria por las fuentes de contagio antes descritas, se produce una infección aguda de la mucosa gástrica que se cronifica prácticamente en todos los pacientes. Este proceso está condicionado por la activación de una red de mediadores como la interleucina (IL) 8, citocinas proinflamatorias (IL-1, IL-6, TNF  $\alpha$ ) y péptidos inmunosupresores (IL-10), que favorecen la aparición de alteraciones en el ciclo celular y la liberación de sustancias oxidantes, lo que se asocia con un mayor riesgo de errores mitóticos y de carcinogénesis gástrica (15-17). Hace ya más de 40 años (antes incluso de conocer la existencia de *H. pylori*), Correa et al. propusieron una cascada de daño progresivo desde la gastritis crónica a la atrofia gástrica, pasando posteriormente a la metaplasia intestinal y finalmente a la displasia y al adenocarcinoma gástrico (18). Hoy en día, la sugerencia de que la

atrofia gástrica fuera una lesión previa a la aparición de la metaplasia intestinal está en duda, pudiendo ambas lesiones coincidir en el tiempo. Pese a ello, la hipótesis de Correa fue un hallazgo revelador, completado más tarde con la identificación de *H. pylori* y su implicación en esta cascada de daño gástrico.

El riesgo carcinogénico de *H. pylori* se asocia además con otro tipo de neoplasias, como es el caso del linfoma MALT gástrico, posiblemente en el contexto de una hiperestimulación del sistema linfoide frente a la infección. En estadios tumorales precoces de esta estirpe neoplásica, la eliminación de *H. pylori* puede lograr la curación completa en un elevado porcentaje de casos (19-22).

*H. pylori* además es el principal causante de la úlcera péptica, habiéndose demostrado que la eliminación bacteriana se asocia a una mejor cicatrización de la úlcera y menor riesgo de recurrencia (23-25).

Otras entidades clínicas también relacionadas con la infección por *H. pylori* son la dispepsia anteriormente denominada “funcional” (término en desuso tras la publicación de la última conferencia de consenso de Roma IV) (26), con una mejoría sintomática en el 10% de los pacientes curados de la infección (27, 28), la anemia ferropénica no explicada por otras causas (29), la purpura trombocitopénica idiopática (30) y el déficit de vitamina B12 (23, 28, 31). Se ha propuesto, asimismo, un posible rol de esta infección en enfermedades cardiovasculares, el síndrome metabólico, la enfermedad hepática grasa no alcohólica, algunas enfermedades neurológicas (como la Enfermedad de Alzheimer o la demencia vascular), la urticaria crónica, trastornos del embarazo como la preeclampsia o el bajo peso al nacer en el recién nacido, entre otras. No obstante, a día de hoy, aún no disponemos de evidencia firme que respalde estas posibles asociaciones (32).

## Diagnóstico

A la luz de estos datos, es fácil comprender la necesidad de buscar la infección en caso de sospecharse su presencia (23, 33).

Existen múltiples métodos diagnósticos para detectar la infección por *H. pylori*, distinguiéndose entre métodos invasivos y no invasivos (en función de si requieren o no la realización de una gastroscopia con toma de biopsia). La elección entre uno de estos dos tipos de métodos dependerá de la sospecha de patología grave asociada a la infección, en función de los síntomas y signos encontrados en la valoración médica (28, 34).

Dentro del grupo de procedimientos no invasivos para detectar la presencia de la bacteria, los dos métodos mayoritariamente utilizados son el test de aliento con urea marcada con carbono 13 ( $C^{13}$ ) siguiendo el protocolo europeo y el test de detección de antígeno en heces empleando un método de ELISA monoclonal (23, 28), el primero con una sensibilidad y especificidad muy elevadas, el segundo con resultados algo inferiores según una revisión reciente de Calvet (35). El empleo de la serología puede ser de utilidad en circunstancias que favorezcan la presencia de una baja carga bacteriana en estómago y siempre que el método haya sido antes validado localmente (23).

Dentro del grupo de procedimientos invasivos, se encuentran: el test rápido de ureasa (ágil en su resultado aunque menos sensible), la histología, y el cultivo bacteriano (esto último con el fin de detectar resistencias antibióticas) (23).

Una vez diagnosticada la infección y tras administrarse el tratamiento erradicador correspondiente, se debe llevar a cabo una prueba para comprobar la curación de la infección, al menos cuatro semanas tras la finalización del

tratamiento. Se puede recurrir a cualquiera de las pruebas previamente mencionadas, a excepción de la serología. En la actualidad, el test de aliento con urea marcada con C<sup>13</sup> es el habitualmente recomendado, siempre y cuando no haya lesiones endoscópicas en el tracto digestivo superior que requieran revisión endoscópica (23, 28).

## Tratamiento

Una vez diagnosticada la infección se debe planificar el tratamiento erradicador, con el objetivo de lograr eliminar la bacteria y prevenir la aparición de las enfermedades asociadas a ésta.

Puesto que la mayoría de las combinaciones antibióticas frente a *H. pylori* incluyen a la amoxicilina en su pauta de administración, el tratamiento se guiará en función de la presencia o no de alergia a penicilinas. Asimismo, las recomendaciones variarán dependiendo de si se trata de un primer intento erradicador o si es un tratamiento de rescate tras tratamientos previos fallidos. Todos los tratamientos, independientemente de estas premisas, tienen una meta común: deben alcanzar el 90% de eficacia para considerarse óptimos (33).

### 1. Pacientes no alérgicos a penicilinas

#### ***Primeras líneas***

En nuestro país, la terapia tradicionalmente empleada en primera línea, la conocida como “terapia triple estándar”, consistente en un fármaco inhibidor de la bomba de protones (IBP), claritromicina y amoxicilina logra la erradicación en alrededor del 80% de los casos (empleada en pautas de 7-14 días de duración) (36). No obstante, algunos estudios publicados recientemente, sugieren cifras para este

tratamiento incluso menores, en torno al 60-70% (37). Esta relativa baja eficacia en el contexto de una enfermedad infecciosa parece estar relacionada con múltiples factores, entre los que destaca el incremento de la resistencia a claritromicina. De esta manera, en el año 1.998, la resistencia a este antibiótico en Europa se establecía en el 9%, alcanzando aproximadamente el 18% al realizar el análisis diez años después (38). En España, los últimos estudios al respecto cifran dichas tasas en torno al 14-18% (37-39). A la luz de estos resultados, la recomendación de emplear en España una terapia triple estándar ha sido abandonada de las principales guías de práctica clínica, surgiendo en su lugar otros tratamientos alternativos (33).

Una de estas alternativas terapéuticas, es la terapia cuádruple sin bismuto administrada en régimen secuencial (formada por un IBP y amoxicilina administrados durante 5 días, seguido del mismo IBP, claritromicina y metronidazol durante 5 días más). Si bien en un principio los resultados con este tratamiento fueron alentadores, especialmente en áreas como Italia (40), estudios posteriores en otras zonas geográficas mostraron eficacias similares a las obtenidas con la terapia triple estándar y por tanto, subóptimas. Por ello, en España, no se recomienda su administración (33, 41, 42). Una variante de este tratamiento es la terapia cuádruple sin bismuto en régimen de administración concomitante, formado por un IBP, amoxicilina, metronidazol y claritromicina administrados de forma conjunta durante la completa duración del tratamiento. Con este régimen se han obtenido tasas de eficacia en torno al 85% para 10 días de duración (43, 44), ascendiendo su eficacia hasta el 90-92% al prolongar el tratamiento hasta 14 días (45, 46). Este es el régimen actualmente recomendado por las principales guías de práctica clínica de nuestro entorno (23, 33). Una variante de este tratamiento, la terapia híbrida, que

consiste en la administración de 5-7 días de IBP y amoxicilina asociado a 5-7 días de tratamiento posterior con esos dos fármacos asociados a metronidazol y claritromicina, es un tratamiento de relativa novedad. No obstante, al presentar una eficacia similar a la obtenida con la terapia cuádruple concomitante con un esquema de administración más complejo, su papel en el algoritmo de manejo está aún pendiente de determinar (47, 48).

Pese a sus buenos resultados globales, la terapia cuádruple administrada de forma concomitante presenta una limitación importante (además de su restricción de uso en alérgicos a penicilinas): la resistencia antibiótica dual a claritromicina y metronidazol igual o superior al 15% limita su eficacia. En este contexto, el tratamiento tradicionalmente recomendado ha sido la terapia cuádruple con sales de bismuto (formada por la combinación de un IBP, bismuto, tetraciclina y metronidazol, comúnmente denominado como “terapia cuádruple clásica”). Este tratamiento supera las dos limitaciones mencionadas para el tratamiento concomitante y, además, permite administrar dosis superiores de metronidazol a lo que se añade la actividad bacteriostática del bismuto, logrando así paliar, al menos parcialmente, el impacto de la resistencia a metronidazol en caso de estar presente (23). No obstante, a pesar de esta teórica ventaja, la eficacia con este régimen en el pasado ha sido poco alentadora, ello unido a su dificultad de prescripción por la baja disponibilidad de sales de bismuto y de tetraciclina hidrocloreuro en Europa (49-51). Sin embargo, los últimos años, con la aparición de una cápsula única constituida por tetraciclina, bismuto y metronidazol incorporadas en un único comprimido (comercializado como Pylera<sup>®</sup>), asociado a la toma por separado del IBP durante 10 días, hemos podido objetivar un ascenso de la eficacia hasta superar el 90%, lo cual,

unido a su amplia disponibilidad, hace que se sitúe como una alternativa terapéutica de gran interés en el momento actual (52, 53).

Recientemente, se ha propuesto otro tratamiento cuádruple, asociando el bismuto a la claritromicina, amoxicilina y al IBP, formando una terapia cuádruple con resultados de eficacia muy favorables (54).

### ***Tratamientos de rescate***

Tras el fracaso de un tratamiento se recomienda evitar el uso de antibióticos empleados previamente y con potencial para generar resistencias, siendo éstos mayoritariamente la claritromicina, las quinolonas y en menor medida, el metronidazol (33, 55).

Con este objetivo, el tratamiento tradicionalmente prescrito en segunda línea en pacientes no alérgicos a penicilinas ha sido la terapia cuádruple clásica, al no contener claritromicina. Si bien esta terapia administrada durante 10-14 días tan sólo alcanza el 78-82% de eficacia después del fracaso de la terapia triple estándar (33, 56), su eficacia tras el fracaso de la terapia cuádruple administrada en régimen concomitante (la actualmente de elección en primera línea) es todavía desconocido, debido a la ausencia de estudios de calidad en esta indicación. Tampoco se conoce el papel de la terapia cuádruple con bismuto en cápsula única tras el fracaso de la cuádruple concomitante. No obstante, los alentadores resultados obtenidos con este régimen tras el fracaso de la terapia triple estándar (con una eficacia alrededor del 95%) (57, 58) y los relativos buenos resultados en pacientes con cepas multirresistentes (incluyendo claritromicina, quinolonas y metronidazol) con una eficacia por intención de tratar (ITT) del 83% dejan una puerta abierta a la esperanza y determinan la necesidad de realizar estudios dirigidos al respecto (59).

El uso de terapias con levofloxacino es otro de los pilares tradicionales de los tratamientos de rescate. En un inicio, éstas se prescribían mayoritariamente en forma de regímenes triples (asociadas a un IBP y amoxicilina), mostrando una eficacia media en torno al 80% para 10 días de duración (33, 60, 61). No obstante, con la adición de bismuto formando un tratamiento cuádruple y la prolongación del tratamiento hasta 14 días, la eficacia global ha ascendido hasta el 90% (62). Esta forma optimizada hace de este régimen cuádruple una de las mejores opciones como pauta de rescate (33, 62).

Previo a esta modificación en un tratamiento cuádruple, algunos autores propusieron el cambio de levofloxacino por moxifloxacino formando una terapia triple (formada por un IBP, moxifloxacino y amoxicilina). Sin embargo, las cifras de eficacia media con este régimen rondan el 70-75% para 7-10 días de tratamiento (63, 64), ascendiendo tan sólo hasta el 80% al extender el tratamiento hasta 14 días (65, 66). Ante esta eficacia insuficiente, en el momento actual este tratamiento no está recomendado por las principales conferencias de consenso de nuestro medio (23, 33).

En caso de fracaso de un segundo tratamiento erradicador, y tras reevaluar cuidadosamente la indicación de tratamiento, se puede optar por la realización de un cultivo y antibiograma para comprobar la susceptibilidad antibiótica de la bacteria y así hacer un tratamiento guiado, tal y como recomienda el consenso europeo (23), o realizar un tercer tratamiento empírico de acuerdo con el último consenso español (33). Con este último abordaje, se evitaría la realización de un procedimiento invasivo, por otro lado muchas veces inútil por la discrepancia de resultados *in vitro* e *in vivo*, y por el muestreo rutinario de antibióticos previamente ya utilizados (33).



En caso de optar por el tratamiento empírico, es importante destacar que en tercera línea ninguna de las terapias actualmente recomendadas (triple con levofloxacino o cuádruple clásica con bismuto) han mostrado cifras de erradicación óptimas, obteniendo eficacias entre el 60-76% (67-69). No obstante, aún no se dispone de estudios que evalúen la eficacia de la versión optimizada de estos regímenes (cuádruple con bismuto y levofloxacino y Pylera<sup>®</sup>, respectivamente) en esta indicación. Dados sus buenos resultados en segunda línea, es esperable que la eficacia de la tercera línea tenga margen de mejora.

## 2. Pacientes alérgicos a penicilinas

### *Primeras líneas*

El tratamiento para los pacientes alérgicos a penicilinas ha supuesto tradicionalmente un reto terapéutico, principalmente por la imposibilidad de uso de amoxicilina y, probablemente, por una mayor tendencia a presentar cepas multirresistentes debido al uso previo de múltiples antibióticos en otras infecciones. Además, su baja prevalencia en comparación con los pacientes no alérgicos dificulta sensiblemente la realización de estudios de eficacia específicos.

El tratamiento de primera línea tradicionalmente recomendado en esta población, ha sido la terapia triple con claritromicina y metronidazol asociados a un IBP (28). Sin embargo, los estudios más recientes con este tratamiento en España, han mostrado cifras de eficacia inaceptables, en torno al 55%, probablemente por la ya mencionada elevada resistencia a claritromicina (70). A la luz de estos resultados, la última conferencia española de manejo de la infección aboga por el uso de terapias cuádruples con bismuto en forma clásica o en cápsula única como primera opción. Si bien la eficacia de la primera es superior a la triple descrita (75%) sigue

siendo insuficiente. A pesar de que no hay estudios con Pylera<sup>®</sup> hasta la fecha en alérgicos a penicilinas, su excelente perfil de eficacia, habitualmente superior al obtenido con la cuádruple clásica con bismuto en otras poblaciones, deja una puerta abierta para la esperanza (33, 71).

### ***Tratamientos de rescate***

Hasta el 25% de los pacientes que reciben una terapia cuádruple clásica con bismuto presentarán un fracaso del tratamiento (71). En este tipo de pacientes, sería de elección la administración de una triple terapia con claritromicina, levofloxacino y un IBP durante 10 días, con una eficacia publicada por Gisbert et al. alrededor del 64% (71). No obstante, queda pendiente comprobar si, la prolongación de la duración de este tratamiento o la adición de otros compuestos como el bismuto, podría incrementar su eficacia (33).

En definitiva, a pesar de los más de 30 años transcurridos desde la identificación de esta bacteria, la mejor estrategia de abordaje terapéutico está aún por determinar. Es importante, además, que la estrategia se ajuste a las particularidades locales de las poblaciones tratadas, de la misma forma que se haría en cualquier otro proceso infeccioso.

## **II. OBJETIVOS**

### **Objetivo primario**

1. Evaluar la eficacia obtenida en práctica clínica para la erradicación de *H. pylori* con los tratamientos más frecuentemente prescritos en España.

### **Objetivos secundarios**

1. Realizar un subanálisis de los principales factores asociados al incremento de la eficacia de dichos tratamientos.
2. Evaluar la seguridad con los tratamientos más frecuentemente prescritos para *H. pylori* en práctica clínica en nuestro medio.
3. Evaluar el cumplimiento terapéutico de los tratamientos prescritos.
4. Comprobar si el uso en práctica clínica de los tratamientos pautados con mayor frecuencia se ajusta a las principales recomendaciones de las guías de práctica clínica.

### **III. MÉTODOS**

## **Aspectos generales del proyecto Hp-EuReg**

Se trata de un estudio prospectivo, de práctica clínica y no inductivo de prescripción, llevado a cabo en 42 centros españoles. Constituye el subanálisis de los datos españoles incluidos dentro del Registro Europeo de manejo de la infección por *H. pylori* (Hp-EuReg) promovido por el *European Helicobacter and Microbiota Study Group* (EHMSG). En el Anexo I se incluye el protocolo original del proyecto.

## **Aspectos éticos**

El estudio se ha llevado a cabo siguiendo las normas especificadas en la Declaración de Helsinki, las Normas de Buena Práctica Clínica, las directrices ICH (International Conference on Harmonisation) y cumpliendo la legislación vigente. El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Universitario de La Princesa (Madrid, España) que actuó como centro de referencia para el resto de centros españoles incluidos y por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS). En el Anexo II se adjunta una copia de la aprobación del CEIC mencionado.

Este estudio ha sido registrado como estudio clínico en la base de datos ClinicalTrials.gov con el código NCT02328131.

El tratamiento de los datos de los sujetos participantes en el estudio se ha ajustado siguiendo lo establecido en la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal, 15/1999 de 13 de diciembre y según la Directiva Europea sobre Privacidad de Datos. Asimismo, se les entregó un documento de consentimiento informado (ver modelo del mismo en Anexo III).

El presente análisis cumple con el protocolo general del Registro Europeo y ha sido aprobado por el comité científico internacional del proyecto.

## **Criterios de inclusión y exclusión**

### **Criterios de inclusión**

- Infección por *H. pylori* documentada mediante cualquiera de las siguientes pruebas diagnósticas: test de aliento con urea marcada con Carbono 13 o 14, test de antígeno en heces monoclonal o policlonal, serología, test rápido de ureasa, histología o cultivo.
- Edad superior a 18 años.
- Tratamiento erradicador prescrito a criterio de su médico.

### **Criterios de exclusión**

- Infección por *H. pylori* no demostrada.
- Edad menor a 18 años.
- Período menor de 4 semanas entre la finalización del tratamiento prescrito y la realización de un test de comprobación de erradicación.

## **Sistema de recogida de datos**

Los datos de los pacientes incluidos en el presente Registro se obtuvieron de forma prospectiva desde mayo de 2013 hasta marzo de 2017, por uno o varios investigadores de cada centro incluido (reclutadores locales), que debían ser médicos gastroenterólogos con experiencia en el manejo de la infección por *H. pylori*. Los pacientes incluidos fueron registrados mediante un código numérico, sin incluir datos de carácter personal que permitieran su identificación. El registro de los

datos debía reflejar la práctica clínica habitual. Para el registro de los datos se empleó un cuaderno de registro electrónico (e-CRD) coordinado por la plataforma electrónica AEG-REDCap (Research Electronic Data Capture). Esta herramienta constituye una aplicación web segura, diseñada para su empleo en estudios de investigación, donde pretende 1) constituir una interfaz intuitiva para la inclusión de datos validados en el estudio; 2) proveer vías para la auditoría de los datos incluidos, de cara a detectar posibles manipulaciones y errores de los mismos; 3) generar procedimientos de exportación de los datos del estudio en los paquetes estadísticos más frecuentemente empleados para el análisis; 4) favorecer procedimientos de importación de otros datos procedentes de fuentes externas (72). En el Anexo IV se adjunta un modelo de formulario de datos a rellenar por el médico prescriptor para cada paciente. Los datos de los pacientes incluidos a través de esta herramienta fueron monitorizados y validados por el equipo coordinador del proyecto, encargado de asegurar la calidad de la información incluida en el Registro.

### **Variables incluidas**

1. Centro procedente de la inclusión y médico responsable del manejo del episodio actual de infección por *H. pylori*.
2. Datos demográficos de los pacientes incluidos: edad, sexo, etnia, presencia o no de alergias a antibióticos y uso de medicación habitual por otros motivos.
3. Indicación de búsqueda de la infección: patología ulcerosa gastroduodenal, dispepsia u otras causas.
4. Método diagnóstico de la infección: test de aliento con urea marcada con C13 o C14, detección de antígeno en heces monoclonal o policlonal, serología, test rápido de la ureasa, estudio histológico y/o cultivo microbiológico.



5. Historia de los tratamientos erradicadores previos frente a *H. pylori*, incluyendo el número de tratamientos administrado, los antibióticos usados y la duración de los regímenes previos.

6. Tratamiento erradicador actualmente prescrito, con especificación del tipo de IBP y antibióticos incluidos, así como su dosis, el número de administraciones diarias y la duración completa de la terapia. Sólo se han considerado para el presente estudio, los tratamientos en los que la administración del IBP ha sido dos veces al día. Dentro de esta administración, el término “dosis estándar” se atribuyó al uso de omeprazol a dosis de 20 mg, pantoprazol a 40 mg, lansoprazol 30 mg, rabeprazol 20 mg y esomeprazol a 20 mg (dos veces al día). “Dosis dobles” se entendió por la prescripción del doble de estas dosis estándar.

7. Efectos adversos asociados al tratamiento y específicamente aquellos definidos como intensos. En caso de constatarse un efecto adverso grave, éste se entendió como un efecto que condicionó en el paciente un ingreso hospitalario, incapacidad temporal o permanente, mortalidad o alteraciones en los recién nacidos de mujeres embarazadas durante el tratamiento.

8. Cumplimiento terapéutico del tratamiento pautado (considerado como óptimo un cumplimiento superior al 90% del tratamiento prescrito).

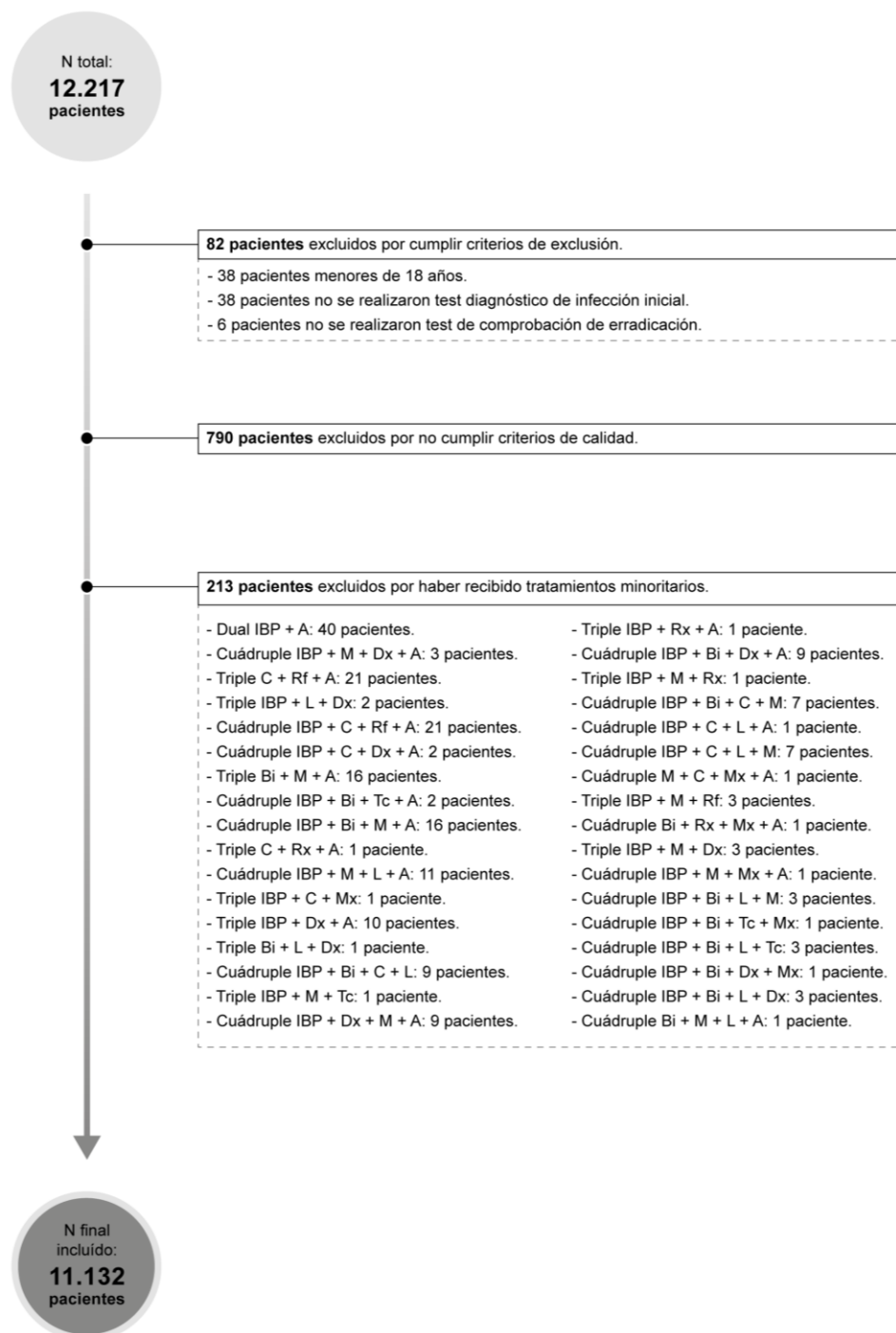
9. Eficacia del tratamiento. Se evaluó de dos formas:

- Análisis de eficacia por-protocolo (PP): considerando los casos que completaron el seguimiento y que fueron registrados en la base de datos como éxito o fracaso, debiendo además haber tenido un cumplimiento terapéutico superior o igual al 90%.
- Análisis por intención de tratar (ITT): considerando todos los casos registrados con su resultado específico (éxito, fracaso o pérdida de seguimiento), y

tomándose además en consideración aquellos sin resultado introducido en la base de datos en los que hubiera transcurrido un año o más tras la administración del tratamiento erradicador. Estos casos fueron considerados pérdidas de seguimiento, las cuales, a su vez, con el objetivo de aproximarse lo más posible a la práctica clínica habitual, se equipararon y asumieron como fracasos terapéuticos.

**10.** Tipo de método de diagnóstico utilizado para comprobar el estado de curación de la infección, llevado a cabo 4 semanas al menos tras la finalización del tratamiento erradicador. Se emplearon los mismos métodos diagnósticos que se expusieron en el apartado de diagnóstico, a excepción de la serología.

## Flujograma de pacientes



**Figura 1:** Flujograma de pacientes incluidos en el Registro español. Dual: dos fármacos implicados.

Triple: tres fármacos implicados. Cuádruple: cuatro fármacos implicados. IBP: inhibidor de la bomba de protones. A: amoxicilina. C: claritromicina. Rf: rifabutina. Bi: bismuto. M: metronidazol. L: levofloxacino. Dx: doxiciclina. Tc: tetraciclina. Rx: rifamixina. Mx: moxifloxacino.

## **Análisis estadístico**

El análisis estadístico se llevó a cabo mediante el paquete estadístico SPSS® versión 21 de IBM®.

Las variables cualitativas se expresaron como frecuencias con sus intervalos respectivos de confianza del 95% y se compararon mediante el test de chi-cuadrado o test de Fisher (este último, en caso de presentar un bajo tamaño muestral). Las variables cuantitativas se expresaron como media y desviación estándar, al ajustarse a una distribución normal.

La eficacia de los principales tratamientos seleccionados (aquellos con un tamaño muestral igual o superior a 50 pacientes) se analizó inicialmente de forma descriptiva, en función de la duración del tratamiento (distinguiendo entre 10 y 14 días y sólo además en primera línea en pacientes no alérgicos a penicilinas la duración de 7 días, por ser el único subgrupo con un tamaño muestral suficiente en esta duración), el tipo de IBP (distinguiendo entre omeprazol, esomeprazol y sólo en primera línea además pantoprazol, por ser el único subgrupo con un tamaño muestral suficiente con este IBP), y el tipo de dosis del mismo (distinguiendo entre dosis estándar de IBP y dosis dobles según lo establecido en apartados anteriores). Los porcentajes de eficacia sólo se han incorporado en los subgrupos con un tamaño muestral igual o superior a 50 pacientes, por asumir que tamaños inferiores podrían deberse al azar. Cuando el subgrupo a estudio no cumplió este tamaño, en la respectiva tabla se incluyeron las siglas NA (“No aplicable”).

Posteriormente, se procedió a realizar un análisis inferencial de los datos, de nuevo sólo en poblaciones con 50 o más pacientes. Inicialmente, se realizó un análisis univariante entre la eficacia por ITT y las siguientes variables: el sexo del

paciente, la presencia o no de úlcera gastroduodenal, el tipo de IBP, distinguiendo en este caso entre los de primera generación (omeprazol, lansoprazol y pantoprazol) frente a los de segunda (esomeprazol y rabeprazol), el tipo de dosis de IBP (estándar frente a dobles), la duración del tratamiento (10 frente a 14 días), el cumplimiento terapéutico, y, en caso de tratarse de segundas líneas, además, el tratamiento administrado en la línea previa. Posteriormente, se procedió a realizar un análisis multivariante entre la eficacia por ITT y las variables descritas para el modelo univariante. Los resultados en los análisis univariante y multivariante se consideraron estadísticamente significativos ante la presencia de una  $p \leq 0,05$ . A continuación, se añadió un análisis de eficacia acumulada entre los sucesivos tratamientos de primera, segunda y tercera línea dentro de las dos poblaciones de estudio (no alérgicos a penicilinas y alérgicos).

Además, se realizaron análisis de seguridad y cumplimiento descriptivos en los que se incluyeron los tratamientos más frecuentes de cada línea de tratamiento.

## **IV. RESULTADOS**

## Análisis demográfico de la población española incluida en el Registro Hp-EuReg

Se han evaluado un total de 11.132 pacientes procedentes de centros españoles, con una edad media de  $50 \pm 14,6$  años y en un rango de edades comprendido entre los 18 y los 94 años de edad. El resto de características basales de los pacientes se presentan en la Tabla 1. En el Anexo V se presenta una relación de otras indicaciones de diagnóstico no incluidas en las categorías de dispepsia o enfermedad ulcerosa péptica.

Variables		% (I.C. 95%)	N total
Sexo	Hombre	38% (37-39%)	4.208
	Mujer	62% (61-63%)	6.924
Raza	Caucásica	93% (93-94%)	10.379
	Negra	1% (0,37-1%)	55
	Asiática	1% (0,46-1%)	66
	Otras	2% (1,9-2,4%)	240
	Desconocidas	3% (3-4%)	392
Alergia a penicilinas	Sí	4% (3,8-4,6%)	466
	No	96% (95-96%)	10.666
Métodos diagnósticos	Aliento C13	33% (32-34%)	3.666
	Aliento C14	1% (0,38-1%)	56
	Ag heces monoclonal	8% (7,2-8,2%)	858
	Ag heces policlonal	0,32% (0,22-0,45%)	36
	Histología	40% (40-42%)	4.516
	Test rápido de ureasa	14% (13-15%)	1.543
	Cultivo	3% (3-3,7%)	373
	Serología	1% (0,6-1%)	84
Indicación de diagnóstico	Dispepsia no investigada	26% (26-27%)	2.960
	Dispepsia funcional	38% (37-39%)	4.233
	Úlcera duodenal	11% (11-12%)	1.231
	Úlcera gástrica	5% (4,3-5,1%)	524
	Otras	20% (19-20%)	2.184

Variables		% (I.C. 95%)	N total
Líneas de tratamiento	Primera línea	78% (77-78%)	8.624
	Segunda línea	17% (16-18%)	1.877
	Tercera línea	4,3% (3,9-4,7%)	480
	Cuarta línea	1% (0,86-1,2%)	116
	Líneas restantes	0,3% (0,22-0,44%)	35

**Tabla 1:** Características demográficas de los pacientes incluidos en los centros españoles incluidos en el Registro Hp-EuReg. %: proporción de pacientes con cada condición. N total: Número absoluto de pacientes incluidos. Ag: Antígeno.

Se realizó un análisis global de resistencias a antibióticos de los datos españoles aunque sólo se pudo obtener esta información de 373 pacientes dentro del total incluidos. Los resultados se muestran en la Tabla 2.

Resistencia a antibióticos		% (I.C. 95%)	N total
	Claritromicina	17% (13-21%)	62
	Metronidazol	26% (22-31%)	98
	Quinolonas	16% (12-20%)	60
	Tetraciclinas	0,53% (0,1-1,9%)	2
	Amoxicilina	0%	0
	Doble a claritromicina + metronidazol	5,9% (3,7-8,8%)	22

**Tabla 2:** Tasa de resistencias a antibióticos en la población incluida en el Registro Hp-EuReg. N total: número absoluto de pacientes con cada una de las resistencias. %: porcentaje de pacientes con resistencias a cada antibiótico dentro del total analizado para esta variable.



## Eficacia y seguridad de los principales tratamientos erradicadores

### 1. Pacientes no alérgicos a penicilinas

#### *Primera línea de tratamiento erradicador*

##### **Prescripción**

El número total de pacientes no alérgicos a penicilinas que recibieron un primer intento erradicador fue de 8.292. La frecuencia de prescripción de los tratamientos tradicionalmente más empleados fue la siguiente:

- Terapia cuádruple sin bismuto (formada por un IBP, claritromicina, amoxicilina y metronidazol) administrada en régimen concomitante (Cuádruple-CAM): 3.526 pacientes (43% del total de primera línea).
- Terapia triple estándar formada por un IBP, claritromicina y amoxicilina (Triple-CA): 2.921 pacientes (35% del total en primera línea).
- Terapia cuádruple con sales de bismuto asociadas a un IBP, claritromicina y amoxicilina (Cuádruple-BiCA): 727 pacientes (9% de los pacientes de primera línea).
- Terapia cuádruple clásica con bismuto administrada en cápsula única (Cuádruple-Pylera<sup>®</sup>): 653 pacientes (8% de los pacientes).
- Terapia cuádruple sin bismuto (formada por un IBP, claritromicina, amoxicilina y metronidazol) administrada en régimen secuencial (Secuencial-CAM): 233 pacientes (3% de los pacientes).
- Terapia cuádruple clásica con bismuto, formada por un IBP, tetraciclina hidrocloreuro o doxiciclina, bismuto y metronidazol (Cuádruple-Clásica): 23 pacientes (0,3%).

- Otros tratamientos triples: 182 pacientes (1,4%).
- Otros tratamientos cuádruples: 27 pacientes (0,3%).

En el Anexo VI se muestra una tabla con el análisis demográfico de la población que recibió los tratamientos más numerosos (tamaño igual o superior a 50 pacientes). En el Anexo VII se pueden consultar todos los esquemas terapéuticos utilizados en primera línea dentro de la parte española del Registro Hp-EuReg (incluidos los minoritarios).

### **Eficacia**

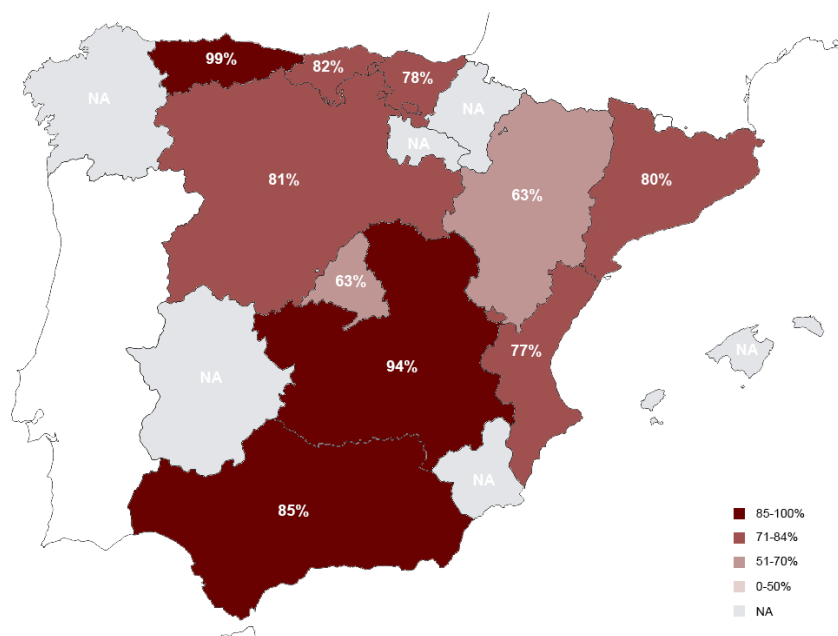
La eficacia global en primera línea, considerando todos los regímenes empleados, fue del 84% (I.C. 95%=83-85%) por intención de tratar (ITT) y del 89% (I.C. 95%=88-89%) en el análisis por protocolo (PP). La eficacia específica obtenida con cada uno de los tratamientos antes descritos se muestra en la Tabla 3.

	Eficacia ITT		Eficacia PP	
	% (I.C. 95%)	N total	% (I.C. 95%)	N total
<b>Cuádruple-CAM</b>	86% (85-88%)	3.503	90% (89-91%)	3.293
<b>Triple-CA</b>	79% (78-81%)	2.915	85% (83-86%)	2.699
<b>Cuádruple-BiCA</b>	89% (87-91%)	725	94% (92-96%)	678
<b>Cuádruple-Pylera®</b>	86% (83-89%)	640	95% (93-97%)	573
<b>Secuencial-CAM</b>	78% (72-83%)	233	85% (80-90%)	191
<b>Cuádruple-Clásica</b>	87% (66-97%)	23	90% (68-99%)	20
<b>Otros tratamientos triples</b>	80% (74-86%)	181	84% (78-89%)	169
<b>Otros tratamientos cuádruples</b>	86% (65-97%)	22	100%	19

**Tabla 3:** Eficacia en primera línea de los tratamientos más frecuentes. Eficacia ITT: eficacia por intención de tratar. Eficacia PP: eficacia por protocolo N total: número de pacientes evaluado en cada grupo de tratamiento. %: porcentaje de eficacia.

La baja eficacia de la Triple-CA, el tratamiento tradicionalmente prescrito en nuestro medio años atrás, se confirma al realizar el análisis por comunidades

autónomas, donde sólo en tres de ellas la eficacia fue igual o superior al 85% (Figura 2).



**Figura 2:** Mapa de la eficacia en la Península Ibérica de la terapia triple estándar. Sólo se incluyen aquellas comunidades autónomas con una  $N \geq 50$  pacientes.

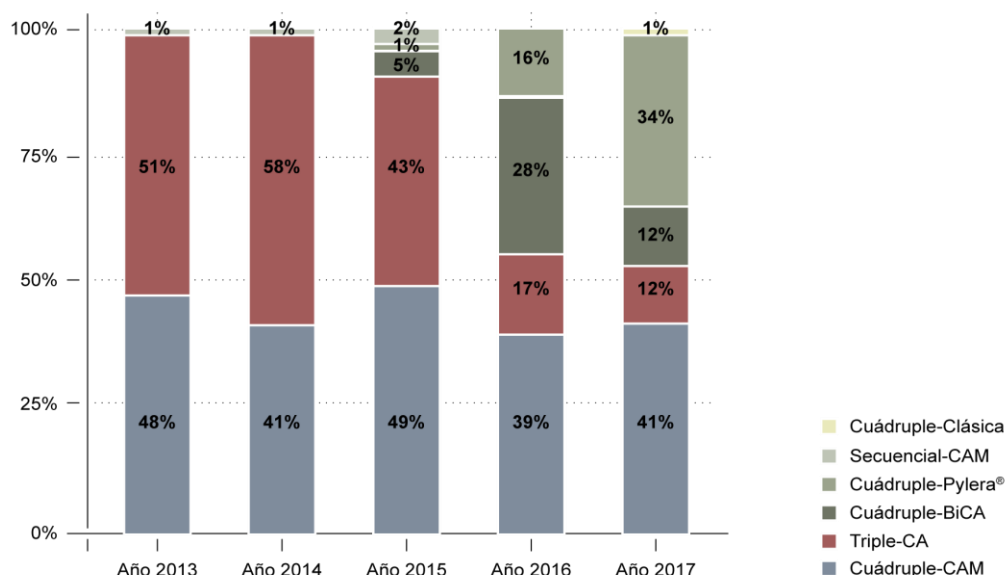
La tendencia de prescripción de los tratamientos varía con el paso del tiempo y eso se refleja además dentro de los años en los que ha durado el Registro (Figura 3).

#### *Ajustada por variables:*

Se presentan a continuación los valores de eficacia en función de la duración empleada, el tipo de IBP y el tipo de dosis del mismo. Se excluye a la Cuádruple-Clásica del análisis por su bajo tamaño muestral, tal como se explicó en la sección de Métodos.

#### *Duración del tratamiento*

En la Tabla 4 se muestra el análisis de eficacia en función de la duración del tratamiento.



**Figura 3:** Evolución temporal de la prescripción de los tratamientos más frecuentes en primera línea.

Duración			Eficacia ITT		Eficacia PP	
			Éxito	N total	Éxito	N total
Cuádruple-CAM	7 días	N	4	4	4	4
		% (I.C. 95%)	NA	NA	NA	NA
	10 días	N	1.839	2.165	1.802	2.031
		% (I.C. 95%)	85% (83-86%)	100%	89% (87-90%)	100%
	14 días	N	1.183	1.334	1.154	1.258
		% (I.C. 95%)	89% (87-90%)	100%	92% (90-93%)	100%
Triple-CA	7 días	N	84	140	84	139
		% (I.C. 95%)	60% (51-68%)	100%	60% (52-69%)	100%
	10 días	N	1.624	2.002	1.607	1.879
		% (I.C. 95%)	81% (79-83%)	100%	86% (84-87%)	100%
	14 días	N	604	773	595	681
		% (I.C. 95%)	78% (75-81%)	100%	87% (85-90%)	100%
Cuádruple-BiCA	7 días	N	--	--	--	--
		% (I.C. 95%)	--	--	--	--
	10 días	N	7	9	7	7
		% (I.C. 95%)	NA	100%	NA	100%
	14 días	N	638	716	629	671
		% (I.C. 95%)	89% (87-91%)	100%	94% (92-96%)	100%

Duración			Eficacia ITT		Eficacia PP	
			Éxito	N total	Éxito	N total
Cuádruple-Pylera®	7 días	N	1	1	1	1
		% (I.C. 95%)	NA	NA	NA	NA
	10 días	N	549	638	544	572
		% (I.C. 95%)	86% (83-89%)	100%	95% (93-97%)	100%
	14 días	N	0	1	--	--
		% (I.C. 95%)	NA	100%	--	--
Secuencial-CAM	7 días	N	--	--	--	--
		% (I.C. 95%)	--	--	--	--
	10 días	N	181	232	162	190
		% (I.C. 95%)	78% (72-83%)	100%	85% (79-90%)	100%
	14 días	N	1	1	1	1
		% (I.C. 95%)	NA	100%	NA	100%

**Tabla 4:** Eficacia de los tratamientos más frecuentes en primera línea en función de la duración. Eficacia ITT: eficacia por intención de tratar. Eficacia PP: eficacia por protocolo. N total: número total de pacientes evaluados en cada tratamiento. %: porcentaje de éxito. NA: porcentaje de eficacia no valorable por bajo tamaño muestral. --: ausencia de pacientes en este grupo de tratamiento.

#### Tipo de IBP

El análisis de eficacia según el tipo de IBP (omeprazol, pantoprazol y esomeprazol) se muestra en la Tabla 5. Se excluye la duración de 7 días y los IBP minoritarios (lansoprazol y rabeprazol) según lo expuesto en Métodos.

10 DÍAS					14 DÍAS	
			ITT	PP	ITT	PP
Cuádruple-CAM	O	N total	1.522	1.430	354	329
		% (I.C. 95%)	84% (82-86%)	88% (86-89%)	86% (82-89%)	90% ((87-93%)
	P	N total	255	228	13	12
		% (I.C. 95%)	84% (79-88%)	94% (90-97%)	NA	NA
	E	N total	353	342	942	894
		% (I.C. 95%)	90% (86-93%)	92% (88-94%)	91% (89-93%)	93% (91-95%)
Triple-CA	O	N total	1.275	1.198	424	380
		% (I.C. 95%)	79% (77-81%)	83% (81-86%)	76% (72-80%)	84% (80-88%)
	P	N total	331	313	6	4
		% (I.C. 95%)	82% (78-86%)	87% (83-90%)	NA	NA
	E	N total	330	305	326	283
		% (I.C. 95%)	88% (84-91%)	93% (89-95%)	81% (76-85%)	92% (88-95%)
Cuádruple-BiCA	O	N total	--	--	104	103
		% (I.C. 95%)	--	--	95% (89-98%)	95% (89-98%)
	P	N total	6	4	8	7
		% (I.C. 95%)	NA	NA	NA	NA
	E	N total	3	3	598	555
		% (I.C. 95%)	NA	NA	88% (85-91%)	94% (91-96%)
Cuádruple-Pylera®	O	N total	396	351	1	--
		% (I.C. 95%)	85% (82-89%)	95% (92-97%)	NA	--
	P	N total	12	8	--	--
		% (I.C. 95%)	NA	NA	--	--
	E	N total	214	198	--	--
		% (I.C. 95%)	88% (83-92%)	94% (90-97%)	--	--
Secuencial-CAM	O	N total	200	158	1	1
		% (I.C. 95%)	79% (72-84%)	87% (81-92%)	NA	NA
	P	N total	1	1	--	--
		% (I.C. 95%)	NA	NA	--	--
	E	N total	31	31	--	--
		% (I.C. 95%)	NA	NA	--	--

**Tabla 5:** Éxito erradicador comparando los diferentes IBP. ITT: eficacia por intención de tratar. PP: eficacia por protocolo. O: omeprazol. P: pantoprazol. E: esomeprazol. N total: número total de pacientes evaluados en cada tratamiento. %: porcentaje de éxito. NA: porcentaje de eficacia no valorable por bajo tamaño muestral. --: ausencia de pacientes en este grupo de tratamiento.

### *Dosis de IBP*

En la Tabla 6 se presentan los valores de eficacia obtenidos en función de la dosis de IBP empleada (estándar frente a doble), teniendo en cuenta la duración y tipo de IBP utilizados. Se excluye de nuevo la duración de 7 días y los IBP omitidos en el análisis anterior.

### *Estadística inferencial:*

Se excluye a la Cuádruple-Clásica según lo expuesto en Métodos.

### *Análisis univariante*

Se exponen a continuación las variables que se asociaron de forma estadísticamente significativa con la eficacia.

### **Cuádruple-CAM:**

- Mayor eficacia con la prolongación del tratamiento: la eficacia con 10 días fue del 85% (I.C. 95%=83-86%) frente al 89% con 14 días (I.C. 95%=87-90%);  $p<0,05$ .
- Mayor eficacia con el empleo de IBP de segunda generación, con una eficacia del 90% (I.C. 95%=89-92%) frente al 84% (I.C. 95%=83-86%) obtenida con los de primera generación;  $p<0,001$ .
- Incremento de la eficacia con dosis dobles de IBP con una eficacia del 89% (I.C. 95%=88-90%) en comparación con el 83% obtenido con dosis estándar (I.C. 95%=81-85%);  $p<0,001$ .
- El mayor cumplimiento terapéutico se asocia a una mayor eficacia: 89% (I.C. 95%=88-90%) frente al 58% (I.C. 95%=48-68%);  $p<0,001$ .

10 DÍAS														14 DÍAS											
ITT														PP				ITT				PP			
			DE		DD		DE		DD					DE		DD		DE		DD					
Cuádruple-CAM	O	N total	1.022		500		946		484		212			142		195		134							
		% I.C.95%)	84% (81-86%)		86% (82-89%)		87% (85-89%)		88% (85-91%)		84% (78-89%)			89% (82-93%)		89% (84-93%)		92% (86-96%)							
	P	N total	255		--		228		--		13			--		12		--							
		% I.C.95%)	84% (79-88%)		--		94% (90-97%)		--		NA			--		NA		--							
	E	N total	7		346		7		335		3			939		3		891							
		% I.C.95%)	NA		90% (86-93%)		NA		91% (88-94%)		NA			91% (89-93%)		NA		93% (91-95%)							
Triple-CA	O	N total	555		720		510		688		117			307		109		271							
		% I.C.95%)	72% (68-75%)		85% (82-88%)		77% (73-81%)		88% (85-90%)		72% (63-80%)			78% (73-82%)		77% (68-85%)		87% (82-91%)							
	P	N total	331		--		313		--		6			--		4		--							
		% I.C.95%)	82% (78-86%)		--		87% (83-90%)		--		NA			--		NA		--							
	E	N total	21		309		20		285		--			326		--		283							
		% I.C.95%)	NA		87% (83-91%)		NA		93% (89-95%)		--			81% (76-85%)		--		92% (88-95%)							
Cuádruple-BiCA	O	N total	--		--		--		--		3			101		3		100							
		% I.C.95%)	--		--		--		--		NA			96% (90-99%)		NA		96% (90-99%)							
	P	N total	6		--		4		--		8			--		7		--							
		% I.C.95%)	NA		--		NA		--		NA			--		NA		--							
	E	N total	1		2		1		2		20			577		20		535							
		% I.C.95%)	NA		NA		NA		NA		NA			88% (85-91%)		NA		94% (91-95%)							



10 DÍAS							14 DÍAS				
ITT			PP				ITT			PP	
		DE	DD	DE	DD		DE	DD	DE	DD	
Cuádruple-Pylera®	O	N total	246	150	219	132	1	--	--	--	
		% I.C.95%)	84% (79-89%)	87% (81-92%)	94% (90-97%)	97% (92-99%)	NA	--	--	--	
	P	N total	12	--	8	--	--	--	--	--	
		% I.C.95%)	NA	--	NA	--	--	--	--	--	
	E	N total	17	197	15	183	--	--	--	--	
		% I.C.95%)	NA	88% (83-93%)	NA	95% (91-98%)	--	--	--	--	
Secuencial-CAM	O	N total	188	12	146	12	1	--	1	--	
		% I.C.95%)	78% (71-83%)	NA	87% (80-92%)	NA	NA	--	NA	--	
	P	N total	1	--	1	--	--	--	--	--	
		% I.C.95%)	NA	--	NA	--	--	--	--	--	
	E	N total	--	31	--	31	--	--	--	--	
		% I.C.95%)	--	NA	--	NA	--	--	--	--	

**Tabla 6:** Éxito erradicador comparando en primera línea de dosis estándar frente a dosis dobles de los IBP. ITT: eficacia por intención de tratar. PP: eficacia por protocolo. DE: dosis estándar. DD: dosis dobles. O: omeprazol. P: pantoprazol. E: esomeprazol. N total: número total de pacientes evaluados en cada tratamiento. %: porcentaje de éxito. NA: porcentaje de eficacia no valorable por bajo tamaño muestral. --: ausencia de pacientes en este grupo de tratamiento.

### **Triple-CA:**

- Mayor eficacia terapéutica en varones (82%, I.C. 95%=79-84%) frente a mujeres (78%, I.C. 95%=76-80%);  $p<0,05$ .
- Aumento de eficacia con los IBP de segunda generación (84%, I.C. 95%=81-87%) frente a los de primera (78%, I.C. 95%=76-80%);  $p<0,05$ .
- Mayor eficacia con el mayor cumplimiento terapéutico: 84% (I.C. 95%=82-85%) frente al 31% (I.C. 95%=20-44%);  $p<0,001$ .
- Incremento de la eficacia con el uso de dosis dobles de IBP (83%, I.C. 95%=81-85%) en comparación con las dosis estándar (74%, I.C. 95%=71-76%);  $p<0,001$ .

**Cuádruple-BiCA:** Ninguna variable mostró asociación estadísticamente significativa con la eficacia.

### **Cuádruple-Pylera<sup>®</sup>:**

- La presencia de úlcera péptica se asoció con una mayor eficacia (92%; I.C. 95%=86-96%) que la indicación de tratamiento por otro motivo (85%; I.C. 95%=81-88%);  $p<0,05$ .
- Mayor eficacia con mayor cumplimiento terapéutico: 95% (I.C. 95%=93-96%) frente al 31% (I.C. 95%=11-59%);  $p<0,001$ .

### **Secuencial-CAM:**

- Incremento de la eficacia con un mejor cumplimiento terapéutico: con una eficacia del 85% (I.C. 95%=79-89%) en pacientes cumplidores frente al 66% en no cumplidores (I.C. 95%=46-82%);  $p<0,05$ .

### *Análisis multivariante*

El análisis multivariante reveló las siguientes asociaciones significativas:

#### **Cuádruple-CAM:**

- Mayor eficacia al prescribirse el tratamiento en varones, con una OR de 1,28 (I.C. 95%=1,02-1,62;  $p<0,05$ ).
- Incremento de eficacia al utilizar los IBP de segunda generación, con una OR de 1,45 (I.C. 95%=1,03-2,03;  $p<0,05$ ).
- Mayor eficacia con un cumplimiento favorable, con una OR de 5,83 (I.C. 95%=3,91-8,7,  $p<0,001$ ).
- Tendencia a un incremento de la eficacia al prescribirse durante 14 días frente a 10 con una asociación en el límite de la significación estadística (OR de 1,29, I.C. 95%=0,98-1,7;  $p=0,07$ ).

#### **Triple-CA:**

- Mayor eficacia al prescribirse en varones, con una OR de 1,28 (I.C. 95%=1,02-1,6;  $p<0,05$ ).
- Aumento de eficacia al emplear los IBP de segunda generación, con una OR de 1,85 (I.C. 95%=1,35-2,55;  $p<0,001$ ).
- Incremento de éxito erradicador con el uso de dosis dobles de IBP, con una OR de 1,67 (I.C. 95%=1,32-2,11;  $p<0,001$ ).
- Aumento de la eficacia con un cumplimiento terapéutico favorable, con una OR de 15 (I.C. 95%=9-28,  $p<0,001$ ).

**Cuádruple-BiCA:** Ninguna variable se asoció de forma significativa con la eficacia, ni siquiera el cumplimiento terapéutico ( $p=0,10$ ).

### **Cuádruple-Pylera®:**

- Menor eficacia al prescribirse este tratamiento en varones, mostrando una OR de 0,46 (I.C. 95%=0,22-0,96;  $p<0,05$ ).
- Incremento de la eficacia con el adecuado cumplimiento terapéutico (OR de 45, I.C. 95%=13-148,  $p<0,001$ ).
- Aunque la presencia de úlcera péptica no se asoció de forma estadísticamente significativa con la eficacia, sí se aproximó a ella (OR de 2,83, I.C. 95%=0,9-8,8;  $p=0,07$ ).

### **Secuencial-CAM:**

- Mayor eficacia con el adecuado cumplimiento terapéutico, con una OR de 2,9 (I.C. 95%=1,18-7,25  $p<0,05$ ).

### **Seguridad**

El 24% (I.C.95%=23-25%) de los pacientes presentaron al menos un efecto adverso. La proporción de efectos adversos globales, y, específicamente, de aquellos notificados como intensos con cada tratamiento se exponen en la Tabla 7.

	Efectos adversos		Efectos adversos intensos	
	% (I.C. 95%)	N total	% (I.C. 95%)	N total
<b>Cuádruple-CAM</b>	29% (27-30%)	3.451	7% (6-9%)	975
<b>Triple-CA</b>	14% (13-15%)	2.824	5% (3-8%)	389
<b>Cuádruple-BiCA</b>	36% (33-40%)	688	3% (1-6%)	249
<b>Cuádruple-Pylera®</b>	28% (24-32%)	592	6% (3-10%)	161
<b>Secuencial-CAM</b>	48% (41-54%)	233	3% (1-8%)	108
<b>Cuádruple-Clásica</b>	70% (47-87%)	23	70% (47-87%)	16
<b>Otros tratamientos triples</b>	14% (9-20%)	176	16% (5-36%)	25
<b>Otros tratamientos cuádruples</b>	18% (5-40%)	22	0%	4

**Tabla 7:** Efectos adversos generales e intensos tras el tratamiento erradicador en primera línea. N total: número absoluto de pacientes evaluado para seguridad por cada tratamiento. %: proporción de efectos secundarios dentro de cada tratamiento.

Al desglosar el análisis por el tipo de efectos adversos, se encontró que un 11% presentaron disgeusia (10-12%), el 9% diarrea (8-10%), el 8% náuseas (7-8%), el 4% dolor abdominal (3-4%), el 4% astenia (3-4%), el 3% vómitos (2-3%), el 3% dispepsia (2-3%), el 2% hiporexia (1-2%), el 1% pirosis/regurgitación (0-1%) y el 5% otros efectos adversos (4-5%). La frecuencia de cada uno de estos efectos adversos y su duración media, así como la relación de otros efectos adversos presentados se pueden encontrar en los Anexos VIII y IX respectivamente.

El 0,2% de los efectos adversos presentados fueron graves (4 pacientes en total). Se describen a continuación, siendo el primero secundario al empleo de Cuádruple-Pylera® y los tres restantes tras Cuádruple-CAM: 1) infección por *Clostridium difficile* que requirió ingreso hospitalario; el paciente comenzó con los síntomas una semana después de finalizar el tratamiento erradicador por lo que los síntomas no limitaron el cumplimiento terapéutico. El proceso duró 21 días, comprobándose posteriormente la curación de *H. pylori*; 2) cuadro de suboclusión intestinal que precisó ingreso hospitalario, de inicio al 5º día de comenzar el tratamiento erradicador. El cuadro duró 3 días y se resolvió de forma conservadora; y, aunque la sintomatología condicionó el abandono del tratamiento, se pudo comprobar que éste fue eficaz frente a *H. pylori*; 3) diarrea incapacitante que duró 2 días, y que condicionó el abandono del tratamiento erradicador y la pérdida de seguimiento del paciente; y 4) candidiasis oro-esofágica intensa asociada a dolor abdominal de 3 semanas de duración, trayendo como consecuencia una baja laboral. A pesar de ello, el paciente completó el tratamiento frente a *H. pylori* siendo el test de comprobación de erradicación negativo.

**Cumplimiento**

<b>Cumplimiento</b>	
	% (I.C. 95%)
<b>Cuádruple-CAM</b>	97% (96-97%)
<b>Triple-CA</b>	98% (97-98%)
<b>Cuádruple-BiCA</b>	99% (97-99%)
<b>Cuádruple-Pylera®</b>	97% (96-99%)
<b>Secuencial-CAM</b>	87% (82-91%)
<b>Cuádruple-Clásica</b>	87% (66-97%)
<b>Otros tratamientos triples</b>	97% (93-99%)
<b>Otros tratamientos cuádruples</b>	86% (65-97%)

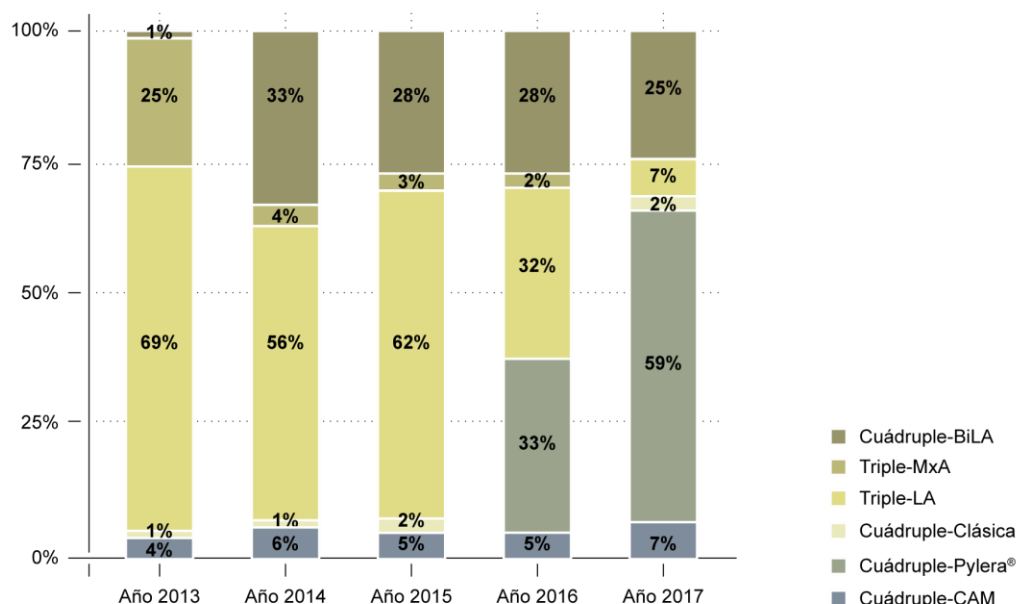
**Tabla 8:** Cumplimiento terapéutico de los tratamientos en primera línea.***Segunda línea de tratamiento erradicador*****Prescripción**

El número total de pacientes no alérgicos a penicilinas incluidos en segunda línea fue de 1.770. La distribución de los tratamientos habitualmente más utilizados fue la siguiente:

- Terapia triple formada por un IBP, levofloxacino y amoxicilina (Triple-LA): 799 pacientes (45% del total de las prescripciones en segunda línea).
- Terapia cuádruple formada por un IBP, levofloxacino, amoxicilina y bismuto (Cuádruple-BiLA): 416 pacientes (24% del total en segunda línea).
- Terapia Cuádruple-Pylera®: 245 pacientes (14% de los pacientes).
- Terapia triple constituida por un IBP, moxifloxacino y amoxicilina (Triple-MxA): 92 pacientes (5% de los pacientes).
- Terapia Cuádruple-CAM: 89 pacientes (5% del total en segunda línea).
- Terapia Cuádruple-Clásica: 21 pacientes (1%).
- Otros tratamientos triples: 74 pacientes (4%).
- Otros tratamientos cuádruples: 34 pacientes (2%).

En el Anexo X se incorpora una tabla con el análisis demográfico de la población que recibió los tratamientos más frecuentes (tamaño igual o superior a 50 pacientes). En el Anexo XI se pueden consultar todos los tratamientos prescritos en esta línea.

La evolución temporal de prescripción de los tratamientos, a lo largo de la duración del Registro, se muestra en la Figura 4.



**Figura 4:** Evolución temporal de la prescripción de los tratamientos más empleados en segunda línea.

### Eficacia

El análisis de eficacia global en esta línea, independientemente del régimen prescrito, fue del 78% (I.C. 95%=76-80%) por ITT y del 84% (I.C. 95%=82-85%) PP. En la Tabla 9 se muestra una relación de los tratamientos que habían recibido previamente los pacientes incluidos en segunda línea en el Registro Hp-EuReg.

Tratamientos previos	% (I.C. 95%)	N total
Triple-CA	67% (65-69%)	1.184
Cuádruple-CAM	23% (21-25%)	412
Cuádruple-Clásica	3,2% (2,5-4,2%)	57
Secuencial-CAM	2,5% (1,8-3,3%)	44
Cuádruple-Pylera®	1,2% (0,78-1,9%)	22
Otros	2,9% (2,2-3,8%)	51

**Tabla 9:** Tratamientos prescritos en primera línea sin éxito terapéutico y con necesidad de administración de una segunda línea. N total: número absoluto de pacientes que recibió cada tratamiento previo. %: porcentaje de pacientes que recibió cada uno de los tratamientos previos.

En la Tabla 10 se muestra el análisis de eficacia por ITT y PP de los tratamientos habitualmente más utilizados en segunda línea.

	Eficacia ITT		Eficacia PP	
	% (I.C. 95%)	N total	% (I.C. 95%)	N total
Triple-LA	73%(70-76%)	799	78%(74-80%)	750
Cuádruple-BiLA	85%(81-88%)	416	90%(87-93%)	380
Cuádruple-Pylera®	83%(77-87%)	241	93%(88-96%)	213
Triple-MxA	87%(78-93%)	91	92%(84-97%)	86
Cuádruple-CAM	78%(68-86%)	86	81%(70-88%)	82
Cuádruple-Clásica	81%(58-95%)	21	84%(60-97%)	19
Otros triples	73%(61-83%)	74	77%(65-86%)	69
Otros cuádruples	77%(59-89%)	34	84%(66-95%)	31

**Tabla 10:** Eficacia de los tratamientos más frecuentemente prescritos en segunda línea. Eficacia ITT: eficacia por intención de tratar. Eficacia PP: eficacia por protocolo. N total: número de pacientes evaluado en cada grupo de tratamiento. %: porcentaje de eficacia.

Ajustada por variables:

#### Duración del tratamiento

La eficacia de los tratamientos de segunda línea en función de la duración del tratamiento se presenta en la Tabla 11. Se excluye a la Cuádruple-Clásica de los



análisis de eficacia dentro de esta línea de tratamiento por su bajo tamaño muestral (N<50 pacientes).

Duración			Eficacia ITT		Eficacia PP	
			Éxito	N total	Éxito	N total
Triple-LA	10 días	N total	418	602	413	567
		% (I.C. 95%)	69% (66-73%)	100%	73% (69-77%)	100%
	14 días	N total	167	196	167	183
		% (I.C. 95%)	85% (80-90%)	100%	92% (87-95%)	100%
Cuádruple-BiLA	10 días	N total	1	5	1	3
		% (I.C. 95%)	NA	100%	NA	100%
	14 días	N total	353	411	342	377
		% (I.C. 95%)	86% (82-89%)	100%	91% (87-94%)	100%
Cuádruple-Pylera®	10 días	N total	196	237	194	209
		% (I.C. 95%)	83% (77-87%)	100%	93% (88-96%)	100%
	14 días	N total	3	4	3	4
		% (I.C. 95%)	NA	100%	NA	100%
Triple-MxA	10 días	N total	20	21	20	20
		% (I.C. 95%)	NA	100%	NA	100%
	14 días	N total	59	70	59	66
		% (I.C. 95%)	84% (74-92%)	100%	89% (79-96%)	100%
Cuádruple-CAM	10 días	N total	30	39	29	37
		% (I.C. 95%)	NA	100%	NA	100%
	14 días	N total	37	46	37	44
		% (I.C. 95%)	NA	100%	NA	100%

**Tabla 11:** Eficacia según la duración de los tratamientos de segunda línea. Eficacia ITT: eficacia por intención de tratar. Eficacia PP: eficacia por protocolo. N total: número total de pacientes evaluados en cada tratamiento. %: porcentaje de éxito. NA: porcentaje de eficacia no valorable por bajo tamaño muestral.

*Tipo de IBP*

Se presenta en la Tabla 12 el análisis de eficacia según el tipo de IBP (omeprazol y esomeprazol).

10 DÍAS							14 DÍAS	
			ITT	PP	ITT	PP		
Triple-LA	O	N total	445	423	48	44		
		% (I.C. 95%)	68% (64-73%)	71% (67-76%)	NA	NA		
	E	N total	94	88	137	129		
		% (I.C. 95%)	68% (58-77%)	72% (61-81%)	91% (84-95%)	96% (91-99%)		
Cuádruple-BiLA	O	N total	1	1	24	22		
		% (I.C. 95%)	NA	NA	NA	NA		
	E	N total	1	--	378	347		
		% (I.C. 95%)	NA	--	87% (84-91%)	92% (89-95%)		
Cuádruple-Pylera®	O	N total	138	122	2	2		
		% (I.C. 95%)	80% (73-87%)	90% (84-95%)	NA	NA		
	E	N total	89	77	1	1		
		% (I.C. 95%)	84% (75-91%)	96% (75-91%)	NA	NA		
Triple-MxA	O	N total	11	11	6	6		
		% (I.C. 95%)	NA	NA	NA	NA		
	E	N total	10	9	64	60		
		% (I.C. 95%)	NA	NA	83% (71-91%)	88% (77-95%)		
Cuádruple-CAM	O	N total	24	23	11	10		
		% (I.C. 95%)	NA	NA	NA	NA		
	E	N total	11	10	34	33		
		% (I.C. 95%)	NA	NA	NA	NA		

**Tabla 12:** Eficacia en segunda línea en función del tipo de IBP. ITT: eficacia por intención de tratar. PP: eficacia por protocolo. O: omeprazol. E: esomeprazol. N total: número total de pacientes evaluados en cada tratamiento. %: porcentaje de éxito. NA: porcentaje de eficacia no valorable por bajo tamaño muestral. --: ausencia de pacientes en este grupo de tratamiento.

### *Dosis de IBP*

En la Tabla 13 se presentan los valores de eficacia obtenidos en función del tipo de dosis de IBP empleado (estándar frente a doble).

#### *Estadística inferencial:*

Se excluye a la Cuádruple-Clásica según lo expuesto en Métodos.

### *Análisis univariante*

Las siguientes variables se asociaron de forma estadísticamente significativa con la eficacia:

#### **Triple-LA:**

- Aumento de eficacia con pautas de 14 días (85%, I.C. 95%=80-90%) frente a las de 10 días (69%, I.C. 95%=66-73%);  $p<0,001$ .
- Incremento de eficacia con el uso de IBP de segunda generación: eficacia del 81% (I.C. 95%=76-86%) frente al 70% (I.C. 95%=66-74%) obtenido con los de primera generación;  $p<0,05$ .
- Mejoría del éxito erradicador con el empleo de dosis dobles de IBP frente al de dosis estándar: 78% (I.C. 95%=74-82%) *versus* 67% (I.C. 95%=62-72%);  $p<0,001$ .
- Incremento de la eficacia con el correcto cumplimiento terapéutico: 77% (I.C. 95%=74-80%) frente al 30% (I.C. 95%=6,7-65%) en pacientes que no se adhirieron al tratamiento;  $p<0,05$ .

10 DÍAS							14 DÍAS			
			ITT		PP		ITT		PP	
			DE	DD	DE	DD	DE	DD	DE	DD
Triple-LA	O	N total	251	194	240	183	26	22	23	21
		% (I.C. 95%)	63% (57-69%)	75% (68-81%)	66% (60-72%)	78% (72-84%)	NA	NA	NA	NA
	E	N total	6	88	5	83	4	133	3	126
		% (I.C. 95%)	NA	68% (57-78%)	NA	71% (60-81%)	NA	92% (86-96%)	NA	97% (92-99%)
Cuádruple-BiLA	O	N total	--	1	--	1	12	12	10	12
		% (I.C. 95%)	--	NA	--	NA	NA	NA	NA	NA
	E	N total	--	1	--	--	2	376	2	345
		% (I.C. 95%)	--	NA	--	--	NA	87% (83-90%)	NA	92% (89-95%)
Cuádruple-Pylera®	O	N total	97	41	84	38	2	--	2	--
		% (I.C. 95%)	79% (70-87%)	NA	91% (82-96%)	NA	NA	--	NA	--
	E	N total	7	82	7	70	--	2	--	2
		% (I.C. 95%)	NA	83% (73-90%)	NA	96% (88-99%)	--	NA	--	NA
Triple-MxA	O	N total	1	10	1	10	1	5	1	5
		% (I.C. 95%)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	E	N total	2	8	1	8	--	64	--	60
		% (I.C. 95%)	NA	NA	NA	NA	--	83% (71-91%)	--	88% (77-91%)
Cuádruple-CAM	O	N total	19	5	18	5	3	8	3	7
		% (I.C. 95%)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	E	N total	1	10	1	9	--	34	--	33
		% (I.C. 95%)	NA	NA	NA	NA	--	NA	--	NA

**Tabla 13:** Eficacia en segunda línea en función del tipo de dosis de IBP. ITT: eficacia por intención de tratar. PP: eficacia por protocolo. DE: dosis estándar. DD: dosis dobles. O: omeprazol. E: esomeprazol. N total: número total de pacientes evaluados en cada tratamiento. %: porcentaje de éxito. NA: porcentaje de eficacia no valorable por bajo tamaño muestral. --: ausencia de pacientes en ese grupo de tratamiento.

### **Cuádruple-BiLA:**

- Incremento de la eficacia en varones frente a mujeres: 90% (I.C. 95%=84-94%) y 82% (I.C. 95%=77-87%), respectivamente;  $p<0,05$ .
- Aumento de la eficacia al utilizar el tratamiento durante 14 días (86%, I.C. 95%=82-89%) frente al 20% (I.C. 95%=1-72%) obtenido con 10 días de duración;  $p<0,05$ .
- Amplificación del éxito erradicador con los IBP de segunda generación (87%, I.C. 95%=83-90%) al compararse con los de primera (63%, I.C. 95%=44-80%);  $p<0,05$ .
- Aumento de la eficacia con el uso de dosis dobles de IBP frente a las estándar (87%, I.C. 95%=83-90% frente al 53%, I.C. 95%=29-76%);  $p<0,001$ .
- Mayor eficacia en los pacientes cumplidores con el tratamiento terapéutico (90%, I.C. 95%=87-93%) que en los no cumplidores (55%, I.C. 95%=32-77%);  $p<0,001$ .

### **Cuádruple-Pylera<sup>®</sup>:**

- Incremento de la eficacia con el correcto cumplimiento terapéutico: eficacia del 33% (I.C. 95%=4-78%) en pacientes no cumplidores frente al 91% (I.C. 95%=87-95%) en pacientes cumplidores;  $p<0,05$ .

**Triple-MxA:** Ninguna variable se asoció de forma estadísticamente significativa con la eficacia.

**Cuádruple-CAM:** Ninguna variable se asoció de forma estadísticamente significativa con la eficacia.

### *Análisis multivariante*

Las siguientes variables se asociaron de forma estadísticamente significativa con la eficacia:

#### **Triple-LA:**

- El incremento de la duración del tratamiento hasta 14 días se asoció con mayor eficacia con una OR de 3,3 (I.C. 95%=1,85-5,95;  $p<0,001$ ).
- Mayor eficacia con un cumplimiento favorable, con una OR de 6,2 (I.C. 95%=1,5-26  $p<0,05$ ).

#### **Cuádruple-BiLA:**

- Mayor eficacia con un cumplimiento favorable, con una OR de 5 (I.C. 95%=1,66-15  $p<0,05$ ).

#### **Cuádruple-Pylera<sup>®</sup>:**

- Mayor eficacia con un cumplimiento terapéutico adecuado, con una OR de 25 (I.C. 95%=3,9-156  $p<0,05$ ).

**Triple-MxA:** Ninguna variable mostró asociación estadísticamente significativa en este análisis.

**Cuádruple-CAM:** Ninguna variable mostró asociación estadísticamente significativa en este análisis.

### **Seguridad**

El 24% (I.C. 95%=22-26%) de los pacientes presentaron al menos un efecto adverso. El porcentaje de efectos adversos global con cada uno de los tratamientos y aquellos definidos como intensos se exponen en la Tabla 14.

Efectos adversos			Efectos adversos intensos	
	% (I.C. 95%)	N total	% (I.C. 95%)	N total
<b>Triple-LA</b>	21% (18-24%)	776	6% (3-10%)	160
<b>Cuádruple-BiLA</b>	32% (27-37%)	395	2% (1-7%)	124
<b>Cuádruple-Pylera®</b>	30% (24-37%)	224	9% (3-19%)	67
<b>Triple-MxA</b>	17% (10-26%)	90	0%	15
<b>Cuádruple-CAM</b>	24% (15-34%)	84	11% (1-33%)	19
<b>Cuádruple-Clásica</b>	15% (3-38%)	20	0%	3
<b>Otros triples</b>	17% (9-28%)	71	0%	12
<b>Otros cuádruples</b>	23% (10-41%)	31	14% (0,4-58%)	7

**Tabla 14:** Efectos adversos con el tratamiento de segunda línea. N total: número absoluto de pacientes evaluado para seguridad por cada tratamiento. %: proporción de efectos secundarios dentro de cada tratamiento.

Al desglosar por efectos adversos específicos, el porcentaje fue el siguiente: diarrea (12%, 11-14%), náuseas (9%, 7-10%), vómitos (6%, 5-7%), disgeusia (4%, 3-5%), astenia (4%, 3-5%), hiporexia (4%, 3-5%) dispepsia (3%, 2-4%), dolor abdominal (2%, 2-3%), pirosis/regurgitación (1%, 1-2%), y otros efectos (5%, 4-6%). La frecuencia de cada uno de estos efectos adversos y su duración, así como la relación de otros efectos secundarios presentados se muestra en los Anexos XII y XIII respectivamente.

Sólo 1 paciente en segunda línea presentó un efecto adverso grave, sucediendo éste tras el tratamiento Triple-LA. Este efecto adverso consistió en diarrea intensa de 4 días de duración que limitó el correcto cumplimiento del tratamiento erradicador. El test de comprobación tras el tratamiento reveló la no curación de *H. pylori*.

### **Cumplimiento**

<b>Cumplimiento</b>	
	% (I.C. 95%)
Triple-LA	99% (98-99%)
Cuádruple-BiLA	95% (92-97%)
Cuádruple-Pylera®	97% (94-99%)
Triple-MxA	100%
Cuádruple-CAM	98% (92-100%)
Cuádruple-Clásica	94% (80-99%)
Otros triples	87% (66-97%)
Otros cuádruples	97% (93-99%)

**Tabla 15:** Cumplimiento terapéutico de los tratamientos de segunda línea.

### ***Tercera línea de tratamiento erradicador***

### **Prescripción**

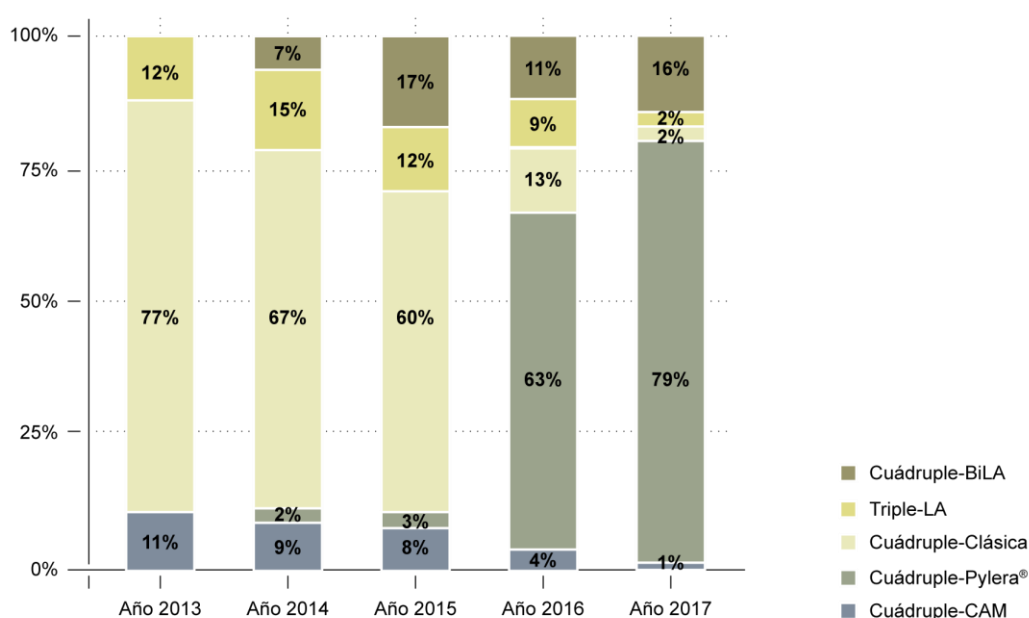
El número total de pacientes incluidos fue de 456. La distribución de los tratamientos habitualmente utilizados en este tipo de pacientes fue la siguiente:

- Terapia Cuádruple-Pylera®: 150 pacientes (33% de los pacientes).
- Terapia Cuádruple-Clásica: 144 pacientes (32% del total de primera línea).
- Terapia Cuádruple-BiLA: 47 pacientes (10% del total en primera línea).
- Terapia Triple-LA: 38 pacientes (8% de los pacientes de primera línea)
- Terapia Cuádruple-CAM: 26 pacientes (6% de los pacientes).
- Otros tratamientos triples: 35 pacientes (8% del total de los incluidos en el Hp-EuReg en tercera línea).
- Otros tratamientos cuádruples: 16 pacientes (3% del total de los incluidos en tercera línea).



En el Anexo XIV se incorpora una tabla con el análisis demográfico de la población incluida en esta línea y en el XV una relación de todos los tratamientos prescritos.

La evolución temporal de prescripción de tratamientos a lo largo de la duración del Registro se muestra en la Figura 5.



**Figura 5:** Evolución temporal de la prescripción de los tratamientos más empleados en tercera línea.

### Eficacia

El análisis de eficacia global en esta línea, independientemente del régimen prescrito, fue del 70% (I.C. 95%=66-74%) en el análisis por ITT y del 74% (I.C. 95%=70-78%) en el análisis PP. En la Tabla 16 se muestra la eficacia específica de cada tratamiento.

	Eficacia ITT		Eficacia PP	
	% (I.C. 95%)	N total	% (I.C. 95%)	N total
<b>Cuádruple-Pylera®</b>	80% (73-86%)	150	86% (78-91%)	132
<b>Cuádruple-Clásica</b>	64% (56-72%)	144	68% (59-76%)	131
<b>Cuádruple-BiLA</b>	74% (59-86%)	46	79% (64-90%)	43
<b>Triple-LA</b>	68% (51-83%)	38	74% (56-87%)	34
<b>Cuádruple-CAM</b>	50% (29-71%)	24	48% (27-69%)	23
<b>Otros tratamientos triples</b>	60% (42-76%)	35	64% (45-80%)	33
<b>Otros tratamientos cuádruples</b>	75% (48-93%)	16	75% (84-93%)	16

**Tabla 16:** Eficacia de los tratamientos más frecuentemente prescritos en tercera línea. Eficacia ITT: eficacia por intención de tratar. Eficacia PP: eficacia por protocolo N total: número de pacientes evaluado en cada grupo de tratamiento. %: porcentaje de eficacia.

Ajustada por variables:

Para el análisis más específico de eficacia sólo se tomaron en consideración las terapias Cuádruple-Pylera® y Cuádruple-Clásica, por su tamaño muestral superior a 50 pacientes.

#### Duración del tratamiento

Duración			Eficacia ITT		Eficacia PP	
			Éxito	N total	Éxito	N total
<b>Cuádruple-Pylera®</b>	10 días	N	115	145	109	128
		% (I.C. 95%)	79% (72-86%)	100%	85% (78-91%)	100%
	14 días	N	4	4	3	3
		% (I.C. 95%)	NA	100%	NA	100%
<b>Cuádruple-Clásica</b>	10 días	N	31	55	29	50
		% (I.C. 95%)	56% (42-70%)	100%	58% (43-72%)	100%
	14 días	N	60	86	59	78
		% (I.C. 95%)	70% (59-79%)	100%	76% (65-85%)	100%

**Tabla 17:** Eficacia en tercera línea en función de la duración. Eficacia ITT: eficacia por intención de tratar. Eficacia PP: eficacia por protocolo. N total: número total de pacientes evaluados en cada tratamiento. %: porcentaje de éxito. NA: porcentaje de eficacia no valorable por bajo tamaño muestral.

## Tipo de IBP empleado

10 DÍAS						14 DÍAS	
			ITT	PP	ITT	PP	
Cuádruple-Pylera®	O	N total	82	73	1	1	
		% (I.C. 95%)	77% (66-85%)	82% (72-90%)	NA	NA	
	E	N total	61	53	3	2	
		% (I.C. 95%)	82% (70-91%)	89% (77-96%)	NA	NA	
Cuádruple-Clásica	O	N total	42	39	66	60	
		% (I.C. 95%)	NA	NA	70% (57-80%)	77% (64-87%)	
	E	N total	8	7	17	15	
		% (I.C. 95%)	NA	NA	NA	NA	

**Tabla 18:** Eficacia en tercera línea en función del tipo de IBP. ITT: eficacia por intención de tratar. PP: eficacia por protocolo. O: omeprazol. E: esomeprazol. N total: número total de pacientes evaluados en cada tratamiento. %: porcentaje de éxito. NA: porcentaje de eficacia no valorable por bajo tamaño muestral.

## Dosis de IBP

10 DÍAS						14 DÍAS				
		ITT		PP		ITT		PP		
		DE	DD	DE	DD	DE	DD	DE	DD	
Cuádruple-Pylera®	O	N	53	29	47	26	1	--	1	--
		%	74% (60-85%)	NA	NA	NA	NA	--	NA	--
	E	N	2	59	2	51	--	3	--	2
		%	NA	81% (69-90%)	NA	88% (76-96%)	--	NA	--	NA
Cuádruple Clásica	O	N	27	15	25	14	24	42	19	41
		%	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	E	N	2	6	2	5	--	17	--	15
		%	NA	NA	NA	NA	--	NA	--	NA

**Tabla 19:** Eficacia en tercera línea por dosis del IBP. ITT: eficacia por intención de tratar. PP: eficacia por protocolo. O: omeprazol. E: esomeprazol. DE: dosis estándar. DD: dosis dobles. N: número total de pacientes evaluados en cada tratamiento. %: porcentaje de éxito. NA: porcentaje de eficacia no valorable por bajo tamaño muestral. --: ausencia de pacientes en este grupo de tratamiento.

*Estadística inferencial:**Análisis univariante*

**Cuádruple-Pylera®:** Ninguna variable mostró asociación significativa con la eficacia.

**Cuádruple-Clásica:** Ninguna variable mostró asociación significativa con la eficacia.

*Análisis multivariante*

**Cuádruple-Pylera®:** Ninguna variable mostró asociación significativa con la eficacia.

**Cuádruple-Clásica:** Ninguna variable mostró asociación significativa con la eficacia.

**Seguridad**

El 37% (I.C. 95% 33-42%) de los pacientes presentaron efectos adversos. El porcentaje de éstos global y de aquellos notificados como intensos con cada tratamiento, se muestran en la Tabla 20.

	Efectos adversos		Efectos adversos intensos	
	%	N total	%	N total
<b>Cuádruple-Pylera®</b>	41% (33-50%)	140	7% (2-17%)	57
<b>Cuádruple-Clásica</b>	43% (35-52%)	139	10% (4-21%)	60
<b>Cuádruple-BiLA</b>	33% (19-49%)	43	0%	14
<b>Triple-LA</b>	25% (12-42%)	36	11% (0-48%)	9
<b>Cuádruple-CAM</b>	17% (5-37%)	24	0%	4
<b>Otros triples</b>	26% (13-43%)	35	11% (0-48%)	9
<b>Otros cuádruples</b>	44% (20-70%)	16	0%	7

**Tabla 20:** Efectos adversos con el tratamiento en tercera línea. N total: número absoluto de pacientes evaluado para seguridad por cada tratamiento. %: proporción de efectos secundarios dentro de cada tratamiento.

La frecuencia de cada efecto adverso fue la siguiente: náuseas (17%, 14-21%), diarrea (14%, 11-17%), disgeusia (9%, 7-12%), vómitos (8%, 6-11%), dispepsia (7%, 5-10%), dolor abdominal (5%, 3-8%), astenia (5%, 3-8%), hiporexia (5%, 3-7%), pirosis/regurgitación (1%, 0-2%) y otros efectos (6%, 4-9%). La distribución por tratamiento y su duración, así como la relación de otros efectos

secundarios presentados se muestra en los Anexos XVI y XVII respectivamente. No se obtuvo ningún efecto adverso grave tras el tratamiento erradicador prescrito en esta línea.

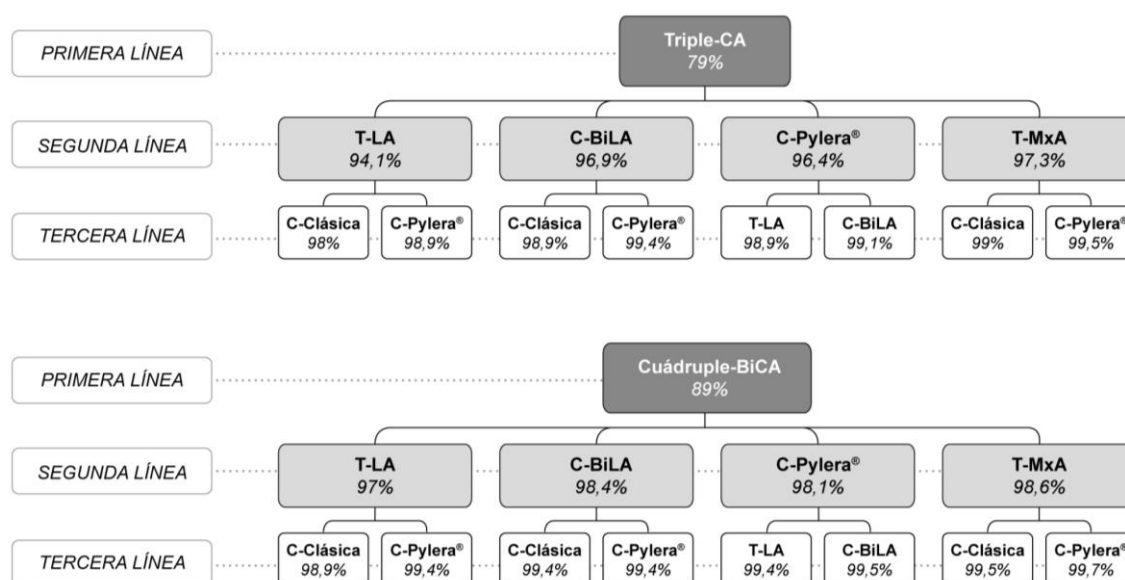
### Cumplimiento

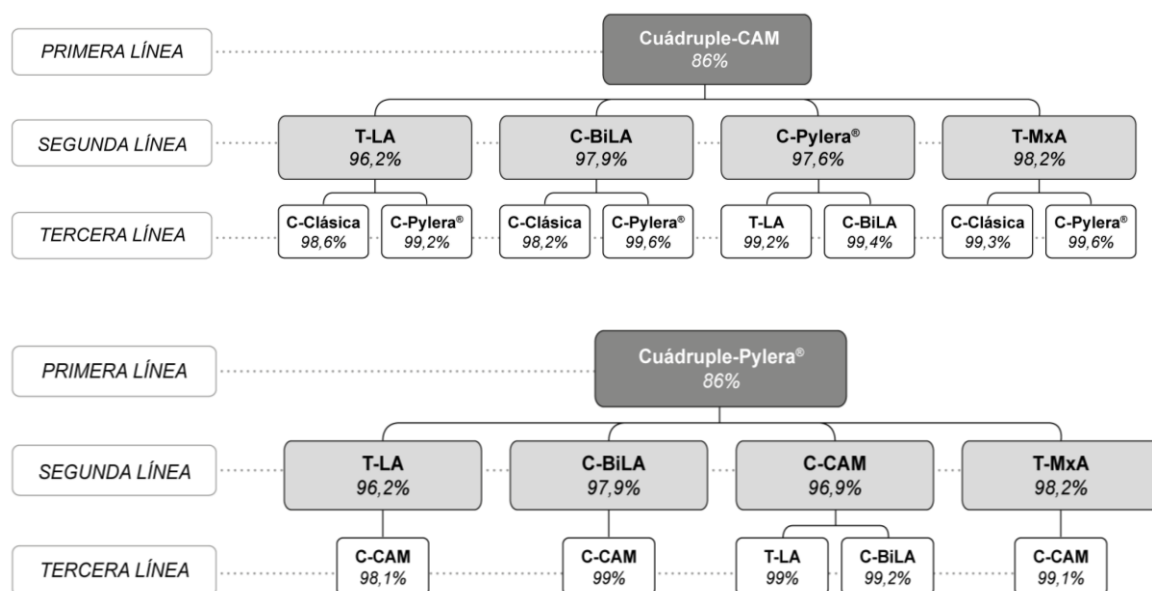
Cumplimiento	
	% (I.C. 95%)
Cuádruple-Pylera®	95% (90-98%)
Cuádruple-Clásica	94% (89-98%)
Cuádruple-BiLA	98% (88-100%)
Triple-LA	97% (86-100%)
Cuádruple-CAM	96% (79-100%)
Otros tratamientos triples	94% (81-99%)
Otros tratamientos cuádruples	100%

**Tabla 21:** Cumplimiento terapéutico de los tratamientos en tercera línea.

### *Eficacia acumulada*

Se muestra a continuación la eficacia acumulada tras tres líneas de tratamiento, en función de los regímenes empleados en cada una de ellas (Figura 6).





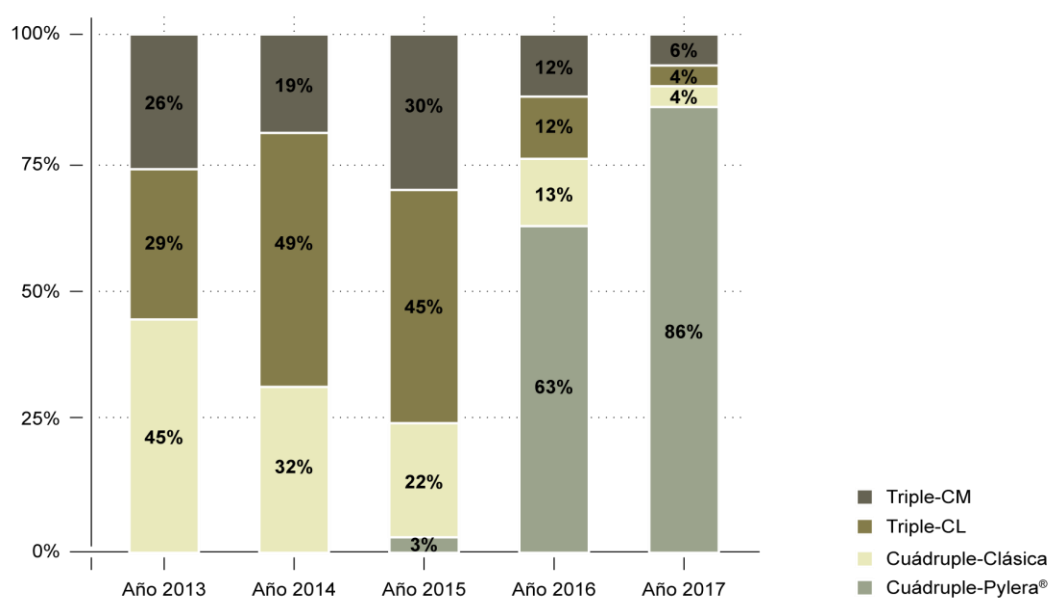
**Figura 6:** Eficacia acumulada en las sucesivas líneas en función de los tratamientos empleados.

*Triple-CA:* IBP + claritromicina + amoxicilina. *T-LA:* IBP + levofloxacino + amoxicilina. *C-BiLA:* IBP + levofloxacino + amoxicilina + sales de bismuto. *C-Pylera®:* IBP + sales de bismuto + tetraciclina + metronidazol en cápsula única los tres antibióticos. *T-MxA:* IBP + moxifloxacino + amoxicilina. *C-Clásica:* IBP + sales de bismuto + tetraciclina hidrocloreuro/doxiciclina + metronidazol. *C-CAM:* IBP + claritromicina + amoxicilina + metronidazol en régimen concomitante.

## 2. Pacientes alérgicos a penicilinas

La prescripción de tratamientos en pacientes alérgicos a penicilinas ha variado a lo largo del tiempo que ha durado el Registro, tal y como se muestra en la Figura 7.

En el Anexo XVIII se muestra el análisis global demográfico de los pacientes con alergias a penicilinas incluidos en los centros españoles del Registro Hp-EuReg y de los tratamientos más frecuentemente utilizados. No se ha fragmentado el análisis por líneas de tratamiento por el bajo tamaño muestral global. En el Anexo XIX se presenta una relación de todos los tratamientos prescritos en alérgicos a penicilinas.



**Figura 7:** Evolución temporal de la prescripción de los tratamientos en pacientes alérgicos a penicilina.

### **Primera línea de tratamiento erradicador**

#### **Prescripción**

El número total de pacientes incluidos en primera línea en alérgicos a penicilinas fue de 332. La distribución de los tratamientos más utilizados fue la siguiente:

- Terapia triple formada por un IBP, claritromicina y metronidazol (Triple-CM): 114 pacientes (34% del total de primera línea).
  - Terapia Cuádruple-Pylera®: 86 pacientes (26% de los pacientes).
  - Terapia Cuádruple-Clásica: 60 pacientes (18% de los pacientes de primera línea).
  - Otros tratamientos triples: 64 pacientes (19% de los pacientes).
  - Otros tratamientos cuádruples: 8 pacientes (3%).

**Eficacia**

El análisis global de eficacia fue del 75% (I.C. 95%=70-79%) por ITT y del 79% (I.C. 95%=74-83%) en el análisis PP. En la Tabla 22 se muestra la eficacia por cada tratamiento.

	Eficacia ITT		Eficacia PP	
	% (I.C. 95%)	N total	% (I.C. 95%)	N total
<b>Triple-CM</b>	61% (52-70%)	114	65% (55-74%)	108
<b>Cuádruple-Pylera®</b>	85% (75-92%)	85	93% (85-98%)	75
<b>Cuádruple-Clásica</b>	80% (68-89%)	60	83% (70-91%)	57
<b>Otras triples</b>	78% (66-88%)	64	82% (70-91%)	61
<b>Otros cuádruples</b>	88% (47-100%)	8	86% (42-100%)	7

**Tabla 22:** Eficacia de los tratamientos en primera línea en pacientes alérgicos a penicilinas. Eficacia ITT: eficacia por intención de tratar. Eficacia PP: eficacia por protocolo. N total: número de pacientes evaluado en cada grupo de tratamiento. %: porcentaje de eficacia.

***Ajustada por variables:***

Para los análisis de eficacia en función de la duración, el tipo de IBP y el tipo de dosis del mismo sólo se han tenido en consideración las terapias Triple-CM, Cuádruple-Pylera® y Cuádruple-Clásica, por su tamaño muestral.

***Duración del tratamiento***

Duración			Eficacia ITT		Eficacia PP	
			Éxito	N Total	Éxito	N Total
<b>Triple-CM</b>	10 días	N	49	82	49	78
		% (I.C. 95%)	60% (48-70%)	100%	63% (51-74%)	100%
	14 días	N	19	30	19	28
		% (I.C. 95%)	NA	100%	NA	100%
<b>Cuádruple-Pylera®</b>	10 días	N	71	84	69	74
		% (I.C. 95%)	85% (75-92%)	100%	93% (85-98%)	100%
	14 días	N	1	1	1	1
		% (I.C. 95%)	NA	100%	NA	100%



Duración			Eficacia ITT		Eficacia PP	
			Éxito	N Total	Éxito	N Total
Cuádruple-Clásica	10 días	N	39	45	38	43
		% (I.C. 95%)	NA	100%	NA	100%
	14 días	N	9	14	9	13
		% (I.C. 95%)	NA	100%	NA	100%

**Tabla 23:** Eficacia de los tratamientos más frecuentes en primera línea en función de la duración. Eficacia ITT: eficacia por intención de tratar. Eficacia PP: eficacia por protocolo. N total: Número de pacientes total evaluado dentro de cada grupo de tratamiento. %: porcentaje de eficacia. NA: porcentaje de eficacia no valorable por bajo tamaño muestral.

#### Tipo de IBP empleado

			10 DÍAS		14 DÍAS	
			ITT	PP	ITT	PP
Triple-CM	O	N total	64	62	19	11
		% (I.C. 95%)	63% (50-74%)	65% (51-76%)	NA	NA
	E	N	11	9	9	7
		% (I.C. 95%)	NA	NA	NA	NA
Cuádruple-Pylera®	O	N total	51	46	--	--
		% (I.C. 95%)	88% (76-96%)	94% (82-99%)	--	--
	E	N	25	21	1	1
		% (I.C. 95%)	NA	NA	NA	NA
Cuádruple-Clásica	O	N total	36	35	7	6
		% (I.C. 95%)	NA	NA	NA	NA
	E	N total	6	5	6	3
		% (I.C. 95%)	NA	NA	NA	NA

**Tabla 24:** Éxito erradicador en primera línea en función del tipo de IBP. ITT: eficacia por intención de tratar. PP: eficacia por protocolo. O: omeprazol. E: esomeprazol. N total: número de pacientes total evaluado dentro de cada grupo. %: porcentaje de eficacia. NA: porcentaje de eficacia no valorable por bajo tamaño muestral. --: ausencia de pacientes en este grupo de tratamiento.

## Dosis de IBP

10 DÍAS						14 DÍAS				
			ITT		PP		ITT		PP	
			DE	DD	DE	DD	DE	DD	DE	DD
Triple-CM	O	N	32	32	32	30	12	7	12	7
		%	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	E	N	--	11	--	9	--	9	--	7
		%	--	NA	--	NA	--	NA	--	NA
Cuádruple-Pylera®	O	N	34	17	30	16	--	--	--	--
		%	NA	NA	NA	NA	--	--	--	--
	E	N	2	23	2	19	--	1	--	1
		%	NA	NA	NA	NA	--	NA	--	NA
Cuádruple Clásica	O	N	13	23	12	23	4	3	4	3
		%	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	E	N	2	4	2	3	1	5	1	4
		%	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

**Tabla 25:** Eficacia en primera línea en función del tipo de dosis del IBP. ITT: eficacia por intención de tratar. PP: eficacia por protocolo. O: omeprazol. E: esomeprazol. DE: dosis estándar. DD: dosis dobles. N: número de pacientes total evaluado en cada grupo. NA: porcentaje de eficacia no valorable por bajo tamaño muestral. --: ausencia de pacientes en este grupo de tratamiento.

## Estadística inferencial:

## Análisis univariante

**Triple-CM:** Ninguna variable mostró asociación estadísticamente significativa con la eficacia.

**Cuádruple-Pylera®:**

- Mayor eficacia con un correcto cumplimiento terapéutico: eficacia del 93% (I.C. 95%=85-98%) frente al 40% (I.C. 95%=5-85%);  $p < 0,05$ .

### **Cuádruple-Clásica:**

- Tendencia a una mayor eficacia al prescribirse en mujeres, aproximándose a la significación estadística aunque sin alcanzarla: 86% (I.C. 95%=72-95%) *versus* 65% (I.C. 95%=38-86%),  $p=0,06$ .
- Tendencia a una mayor eficacia con 10 días de tratamiento frente a 14 aunque sin alcanzar la significación estadística ( $p=0,06$ ): eficacia del 87% para 10 días (I.C. 95%=73-95%) en comparación con el 64% obtenido con 14 días de duración (I.C. 95%=35-87%).

### *Análisis multivariante*

### **Triple-CM:**

- El uso de dosis dobles de IBP mostró una tendencia a mejores resultados que se aproximaron a la significación estadística: OR de 2,4, I.C. 95%=0,98-5,9;  $p=0,056$ .

### **Cuádruple-Pylera®:**

- Mayor eficacia con un correcto cumplimiento terapéutico, con una OR de 23 (I.C. 95%=2,4-223;  $p<0,05$ ).

### **Cuádruple-Clásica:**

- Menor eficacia en los varones, con OR de 0,15 (I.C.95%=0,03-0,81;  $p<0,05$ ).

### **Seguridad**

El 22% (I.C. 95%=18-27%) de los pacientes incluidos presentaron al menos un efecto adverso. Se incluye la descripción por tratamientos en la Tabla 26, tanto de los efectos adversos globales como de los definidos como intensos.

	Efectos adversos		Efectos adversos intensos	
	%	N total	%	N total
Triple-CM	14% (9-22%)	111	6% (0-30%)	16
Cuádruple-Pylera®	23% (14-34%)	79	20% (4-48%)	15
Cuádruple-Clásica	30% (19-43%)	60	11% (1-35%)	18
Otros triples	25% (15-38%)	63	13% (2-38%)	16
Otros cuádruples	50% (16-84%)	8	50% (7-93%)	4

**Tabla 26:** Efectos adversos tras el tratamiento en primera línea en pacientes alérgicos. N total: número absoluto de pacientes evaluado para seguridad por cada tratamiento. %: proporción de efectos secundarios dentro de cada tratamiento.

Al desglosar por efectos adversos en este subgrupo, se obtuvo la siguiente frecuencia de presentación: náuseas (10%, 7-13%), disgeusia (9%, 6-13%), diarrea (6%, 4-10%), astenia (6%, 3-9%), vómitos (4%, 2-7%), dolor abdominal (4%, 2-6%), dispepsia (3%, 1-5%), hiporexia (2%, 1-4%), pirosis/regurgitación (1%, 0-3%), y otros efectos (4%, 2-7%). No hubo ningún efecto adverso catalogado como grave.

### **Cumplimiento**

Cumplimiento	
	% (I.C. 95%)
Triple-CM	100%
Cuádruple-Pylera®	94% (86-98%)
Cuádruple-Clásica	98% (91-100%)
Otros triples	97% (89-100%)
Otros cuádruples	88% (47-100%)

**Tabla 27:** Cumplimiento terapéutico de los tratamientos en primera línea en alérgicos a penicilinas.

## **Segunda línea de tratamiento erradicador**

### **Prescripción**

El número total de pacientes incluidos en este grupo fue de 107. La distribución de los tratamientos más frecuentemente empleados fue la siguiente:

- Terapia Cuádruple-Clásica: 31 pacientes (29% de los pacientes de segunda línea).
- Terapia Triple-CL: 30 pacientes (28% del total de segunda línea).
- Terapia Cuádruple-Pylera®: 25 pacientes (23% de los pacientes).
- Otros tratamientos triples: 21 pacientes (20% del total).

### **Eficacia**

El análisis de eficacia global en esta línea, independientemente del régimen prescrito, fue del 73% (I.C. 95%=64-81%) en el análisis por ITT y del 79% (I.C. 95% =70-87%) en el análisis PP. En la Tabla 28 se muestra la relación de tratamientos previos que habían recibido los pacientes incluidos en segunda línea.

Tratamientos previos	%	N total
Triple-CM	73% (63-80%)	77
Cuádruple-Clásica	8% (3-14%)	8
Triple-CL	4% (1-9%)	4
Cuádruple-Pylera®	2% (0-7%)	2
Otros triples	10% (5-18%)	11
Otros cuádruples	3% (1-8%)	3

**Tabla 28:** Tratamientos prescritos en primera línea sin éxito terapéutico y con necesidad de administración de una segunda línea. N total: número absoluto de pacientes que recibió cada tratamiento previo. % de pacientes que recibió cada uno de los tratamientos previos.

La eficacia específica de cada tratamiento se expone en la Tabla 29.

	Eficacia ITT		Eficacia PP	
	% (I.C. 95%)	N total	% (I.C. 95%)	N total
<b>Cuádruple-Clásica</b>	81% (63-93%)	31	81% (63-93%)	31
<b>Triple-CL</b>	70% (51-85%)	30	77% (56-91%)	26
<b>Cuádruple-Pylera®</b>	76% (55-91%)	25	86% (65-97%)	22
<b>Otros tratamientos triples</b>	62% (38-82%)	21	72% (47-90%)	18

**Tabla 29:** Eficacia de los tratamientos más frecuentemente prescritos en segunda línea. Eficacia ITT: eficacia por intención de tratar. Eficacia PP: eficacia por protocolo. N total: número de pacientes evaluado en cada grupo de tratamiento. %: porcentaje de eficacia.

*Ajustada por variables y análisis inferencial:*

Debido al tamaño muestral inferior a 50 pacientes en todos los tratamientos de segunda línea en alérgicos a penicilinas, no se ha podido realizar análisis de eficacia descriptivo (en base a duración, tipo de IBP y dosis del mismo) ni inferencial.

### **Seguridad**

El 38% (I.C.95%=29-48%) de estos pacientes presentaron al menos un efecto adverso. Aparece la frecuencia por cada tratamiento en la Tabla 30, tanto de los efectos adversos globales como de aquellos definidos como intensos.

	Efectos adversos		Efectos adversos intensos	
	%	N total	%	N total
<b>Cuádruple-Clásica</b>	61% (42-78%)	31	11% (1-33%)	19
<b>Triple-CL</b>	24% (10-44%)	29	29% (4-71%)	7
<b>Cuádruple-Pylera®</b>	42% (22-63%)	24	20% (3-56%)	10
<b>Otros triples</b>	19% (6-42%)	21	25% (1-81%)	4

**Tabla 30:** Efectos adversos tras el tratamiento en segunda línea. N total: número absoluto de pacientes evaluado para seguridad por cada tratamiento. %: proporción de efectos secundarios dentro de cada tratamiento.

Al desglosar por efectos adversos específicos, se obtuvo la siguiente frecuencia de presentación: diarrea (24%, 16-33%), náuseas (23%, 15-32%), vómitos (12%, 7-20%), hiporexia (11%, 6-19%), astenia (9%, 4-16%), disgeusia (4%,

1-10%), dolor abdominal (3%, 1-8%), pirosis/regurgitación (2%, 0-7%), y otros efectos (10%, 5-17%). Ninguno de los pacientes incluidos presentó efectos adversos graves.

### **Cumplimiento**

<b>Cumplimiento</b>	
	% (I.C. 95%)
<b>Cuádruple-Clásica</b>	81% (63-93%)
<b>Triple-CL</b>	76% (55-91%)
<b>Cuádruple-Pylera®</b>	70% (51-85%)
<b>Otros tratamientos triples</b>	62% (38-82%)

**Tabla 31:** Cumplimiento terapéutico de los tratamientos de segunda línea.

### ***Tercera línea de tratamiento erradicador***

### **Prescripción**

El número total de pacientes incluidos en tercera línea alérgicos a penicilinas, fue de 24. Los tratamientos empleados dentro de esta tercera línea de tratamiento fueron los siguientes:

- Terapia Cuádruple-Pylera®: 11 pacientes (46% de los pacientes).
- Terapia Cuádruple-Clásica: 7 pacientes (29%).
- Terapia Triple-CL: 5 pacientes (21%).
- Terapia Triple-LM: 1 paciente (4%).

### **Eficacia**

El análisis de eficacia global en esta línea, independientemente del régimen prescrito, fue del 75% (I.C. 95%=53-90%) en el análisis por ITT y del 78% (I.C. 95%=56-93%) en el análisis PP. En la Tabla 32 se muestra la eficacia por ITT y PP de cada uno de los tratamientos.

	Eficacia ITT		Eficacia PP	
	% (I.C. 95%)	N total	% (I.C. 95%)	N total
<b>Cuádruple-Pylera®</b>	73% (39-94%)	11	80% (44-98%)	10
<b>Cuádruple-Clásica</b>	71% (29-96%)	7	71% (29-96%)	7
<b>Triple-CL</b>	80% (28-100%)	5	79% (28-100%)	5
<b>Triple-LM</b>	100%	1	100%	1

**Tabla 32:** Eficacia de los tratamientos más frecuentemente prescritos en tercera línea. Eficacia ITT: eficacia por intención de tratar. Eficacia PP: eficacia por protocolo. N total: número de pacientes evaluado en cada grupo de tratamiento. %: porcentaje de eficacia.

*Ajustada por variables y análisis inferencial:*

No se ha podido realizar por el mismo motivo que el expuesto para segunda línea en alérgicos a penicilinas.

### **Seguridad**

El 25% (I.C. 95%=10-47%) de estos pacientes presentó al menos un efecto adverso. Se pueden consultar los resultados por tratamiento específico en la Tabla 33 tanto a nivel global como sólo de aquellos referidos como intensos.

	Efectos adversos		Efectos adversos intensos	
	%	N total	%	N total
<b>Cuádruple-Pylera®</b>	36% (11-69%)	11	25% (1-81%)	4
<b>Cuádruple-Clásica</b>	14% (0-59%)	7	0%	1
<b>Triple-CL</b>	20% (1-72%)	5	0%	1
<b>Triple-LM</b>	0%	1	0%	0

**Tabla 33:** Efectos adversos tras el tratamiento en tercera línea. N total: número absoluto de pacientes evaluado para seguridad por cada tratamiento. %: proporción de efectos secundarios dentro de cada tratamiento.



La frecuencia de presentación fue la siguiente: vómitos (8%, 1-27%), dispepsia (8%, 1-27%), dolor abdominal (8%, 1-27%), astenia (8%, 1-27%), disgeusia (4%, 0-21%), diarrea (4%, 0-21%), y otros efectos (8%, 1-27%). Ninguno de los efectos adversos notificados fue grave.

### **Cumplimiento**

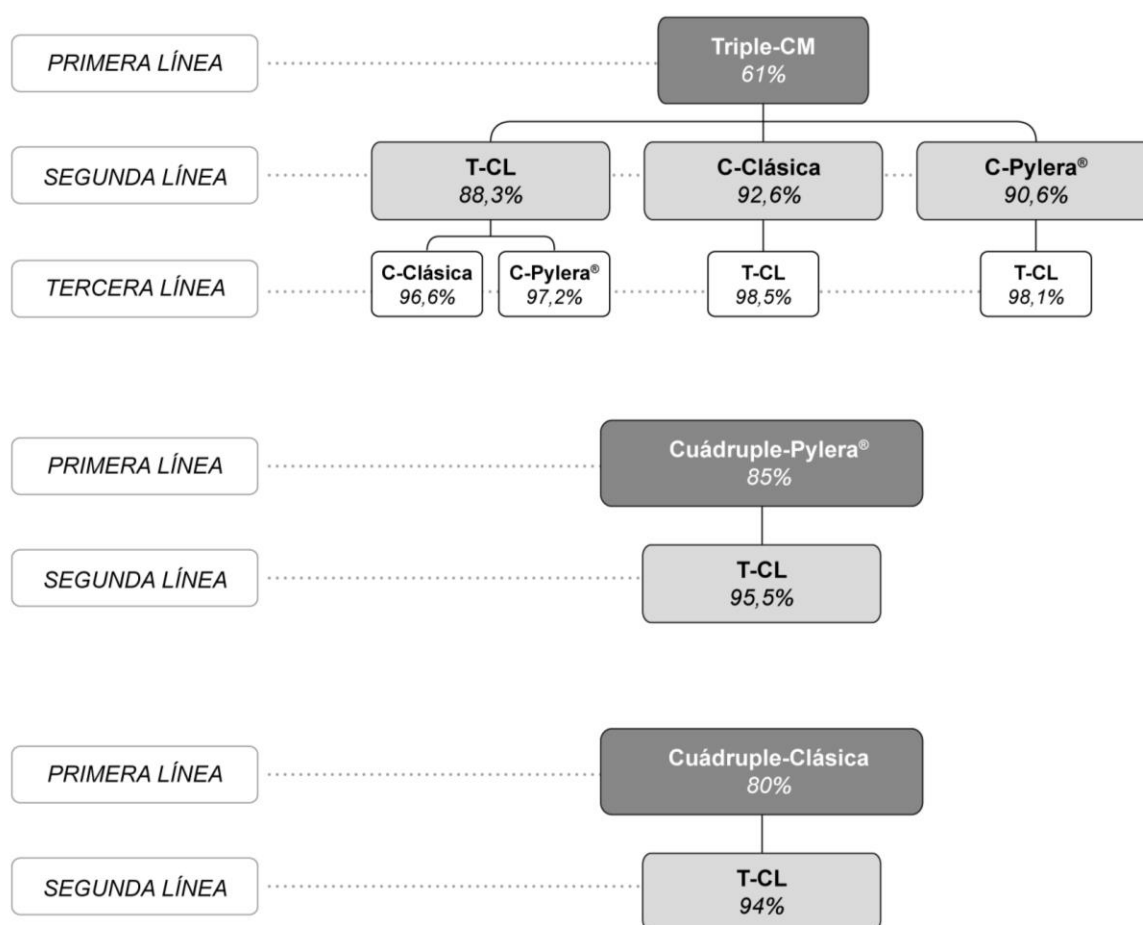
<b>Cumplimiento</b>	
	% (I.C. 95%)
<b>Cuádruple-Pylera®</b>	73% (39-94%)
<b>Cuádruple-Clásica</b>	71% (29-96%)
<b>Triple-CL</b>	80% (28-100%)
<b>Triple-LM</b>	100%

**Tabla 34:** Cumplimiento terapéutico con cada tratamiento en tercera línea.

En los Anexos XX y XXI se muestran aspectos relativos a la seguridad: en el primero, la frecuencia específica y duración de los efectos adversos más frecuentes y, en el segundo, la relación de otros efectos adversos.

### ***Eficacia acumulada***

Se muestra a continuación la eficacia acumulada tras dos o tres líneas de tratamiento, variando en función de los regímenes empleados en cada una de ellas (Figura 8). Al utilizar en primera línea Cuádruple-Pylera® o Cuádruple-clásica sólo se evaluó hasta un segundo intento erradicador, por falta de inclusión de pacientes en tercera línea que siguieran este esquema.



**Figura 8:** Diagrama de eficacia acumulada en las sucesivas líneas en función de los tratamientos empleados. Triple-CM: IBP + claritromicina + metronidazol. T-CL: IBP + claritromicina + levofloxacino. C-Clásica: IBP + tetraciclina hidrocloreuro/doxiciclina + sales de bismuto + metronidazol. C-Pylera®: IBP + tetraciclina + sales de bismuto + metronidazol en cápsula única los tres antibióticos.

## **V. DISCUSIÓN**

La infección por *H. pylori* presenta algunas particularidades en comparación con otras enfermedades infecciosas: en primer lugar, su implicación como agente etio-patogénico en múltiples enfermedades; en segundo lugar, la dificultad para conseguir su eliminación a pesar del uso combinado de varios antibióticos con un fármaco dirigido a disminuir la acidez gástrica. Esta relativa dificultad para lograr la curación reside en gran parte en la presencia de resistencias a antibióticos, tal y como se expuso al inicio. En nuestra cohorte de centros españoles incluida en el Registro Hp-EuReg hemos podido observar: 1) una tasa de resistencia global a claritromicina del 17%, similar a las descritas por otros autores (37, 38); 2) una resistencia global al metronidazol del 26%, similar al 29,7% establecido en una revisión de Megraud et al. para el sur de Europa (38), pero notablemente inferior al 41% descrito por Molina-Infante et al. (37); 3) una resistencia dual a claritromicina y metronidazol del 6%, más baja que el 8-12% descrito por Molina-Infante et al. (37), lo que teóricamente permitiría el uso con expectativa de éxito elevada de la terapia Cuádruple-CAM; y 4) una resistencia global a quinolonas del 16%, parecida al 13-14% descrito por otros autores (38, 39). Este espectro de resistencias podría justificar, al menos parcialmente, los resultados de eficacia obtenidos en el estudio.

## 1. Pacientes no alérgicos a penicilinas

### ***Primera línea***

Tal y como se observa en la Figura 3, a partir del año 2.015, se produce un descenso en la prescripción de la Triple-CA en el Registro, que se vuelve más pronunciado a partir del año 2.016. Este primer descenso, podría guardar relación con la publicación dos años antes de la III Conferencia Española de Consenso del manejo de esta infección (28), donde por primera vez se insinúa en una guía de

práctica clínica española la baja eficacia de este tratamiento. El segundo descenso coincide a su vez con la publicación de la IV Conferencia Española de Consenso, donde se confirma la recomendación del abandono de este tratamiento en primera línea (33).

En nuestra cohorte, la eficacia de Triple-CA para 7, 10 y 14 días de duración avala la decisión de abandonar su uso, al situarse ésta en torno al 80% (36, 45). En el análisis descriptivo de eficacia en función de la duración del tratamiento y el tipo de IBP y dosis del mismo, objetivamos la presencia de un subgrupo de pacientes con una eficacia del 87% por ITT, porcentaje claramente superior a lo publicado por otros autores: aquellos que recibieron esomeprazol a dosis dobles durante 10 días (frente al 81% observado en el subgrupo equivalente para 14 días) (45, 73). No obstante, este llamativo resultado no se confirmó en el análisis estadístico inferencial entre la duración y la eficacia (81% para 10 días y 78% para 14) por lo que debemos considerarlo con cautela. En lo que respecta al resto de variables, las que presentaron una asociación estadísticamente significativa con el éxito erradicador fueron: la prescripción en varones, el uso de IBP de segunda generación, las dosis dobles del mismo y el adecuado cumplimiento terapéutico, variables ya asociadas a mayor eficacia en otros artículos (74-77). A pesar de esta asociación, la eficacia sólo ascendió hasta el 84% en el mejor de los casos, porcentaje similar al documentado por otros autores e insuficiente en el contexto de una enfermedad infecciosa.

Con el descenso de la prescripción de Triple-CA, pudimos observar un incremento de la prescripción de las terapias Cuádruple-BiCA y Cuádruple-Pylera® a partir del año 2.015, manteniéndose elevada la prescripción de Cuádruple-CAM a lo largo de todo el Registro. Todo ello coincidió temporalmente con la publicación de las recomendaciones de las conferencias españolas antes mencionadas (28, 33).

La eficacia que obtuvimos para Cuádruple-CAM (del 86% por ITT) fue similar a la descrita en otros artículos (43, 44, 78). El análisis multivariante evidenció un incremento de la eficacia hasta alcanzar el 89-90%, en el mejor de los casos, con las siguientes variables: 1) el uso del tratamiento en varones, ya atribuido anteriormente a la más que probable presencia de cepas resistentes a macrólidos en mujeres por su mayor prevalencia de infecciones de orina (39, 74, 75); 2) el uso de IBP de segunda generación, probablemente por su mayor potencia para conseguir la inhibición de la acidez gástrica y su mayor eficacia en pacientes metabolizadores rápidos del citocromo CYP2C19, similar a lo descrito por McNicholl et al. y Calvet y Gomollón en sus respectivos artículos (73, 79); 3) el correcto cumplimiento terapéutico (44, 48); y 4) la duración de 14 días, si bien esta variable se aproximó a la significación estadística aunque no la alcanzó en el análisis multivariante (sí en el univariante), como ya evidenciaron en el pasado otros autores (48, 78). Las dosis dobles de IBP, por su parte, aunque se asociaron en el análisis univariante con la eficacia, no lo hicieron en el multivariante, pudiendo deberse a su uso asociado con frecuencia los IBP de segunda generación (probablemente siendo lo segundo el factor verdaderamente responsable del mayor éxito terapéutico) (45).

La experiencia con la terapia Cuádruple-BiCA es relativamente corta, con los artículos más relevantes sobre este tratamiento publicados durante los años 2.015 y 2.016, lo que coincide con el incremento de su prescripción en el Registro (54, 80). Dado que este tratamiento se ideó con el objetivo de mejorar el resultado de la Triple-CA, sobre todo frente a cepas resistentes a claritromicina, resulta lógico que su prescripción fuera mayoritariamente en forma optimizada al extrapolar los datos obtenidos de otros artículos para la Triple-CA/Cuádruple-CAM: duración de 14 días, con IBP de segunda generación y utilizado a dosis dobles. Es de esta forma como

se ha empleado en la gran mayoría de los pacientes incluidos, obteniendo la eficacia global por ITT más alta en esta línea (89%), y muy aproximada a la referida por otros autores (88-94% de eficacia) (54, 80, 81). Ninguna variable demostró mejorar de forma significativa la eficacia de la Cuádruple-BiCA, probablemente por la homogeneidad en su prescripción. Queda pendiente definir, con mayor precisión, su eficacia al emplearse en cepas resistentes a claritromicina, describiéndose en algunos artículos eficacias favorables del 85%, pero en otros de tan sólo el 77% (80, 81). Una vez establecido, y si se confirmara la elevada eficacia también en poblaciones con cepas resistentes a claritromicina, podría ser uno de los tratamientos recomendados en futuras guías de práctica clínica en España.

Cuádruple-Pylera<sup>®</sup> es otro de los tratamientos cuádruples con menor experiencia de uso y, sin embargo, con resultados muy favorables hasta la fecha, con una eficacia del 86% por ITT en nuestra cohorte. Esta eficacia es similar a la referida en los estudios de Malfertheiner et al. (eficacia del 90% por ITT confirmada mediante un único test de aliento) y Tursi et al. (91%) (52, 82). En el análisis multivariante, las variables que se asociaron de forma estadísticamente significativa con la eficacia por ITT fueron: 1) el adecuado cumplimiento terapéutico, con una eficacia del 95% en caso de ser favorable, similar a la referida en otros estudios (83); 2) el sexo femenino; y 3) la presencia de úlcera gastroduodenal, que, aunque no alcanzó la significación estadística en el análisis multivariante, sí se aproximó a ella. En lo que respecta a las dos últimas variables no pudimos encontrar resultados similares en ninguno de los estudios consultados (82, 84, 85), por lo que se deben evaluar con cautela hasta que se diseñen estudios dirigidos a este objetivo.

La terapia Secuencial-CAM, prescrita en su amplia mayoría durante 10 días y con dosis estándar de IBP, obtuvo una eficacia por ITT del 78%, cifra similar a la

reflejada en otros estudios (41, 42). La única variable que se asoció de forma estadísticamente significativa con el aumento de la eficacia fue el correcto cumplimiento terapéutico (85), si bien la homogeneidad en la prescripción del tratamiento podría haber influido en la ausencia de asociación entre la eficacia y las variables restantes.

La terapia Cuádruple-Clásica fue la menos empleada en primera línea (N=23 pacientes), presentando una eficacia por ITT del 87%, poco valorable por el bajo tamaño muestral.

Uno de cada 4 pacientes tratados en primera línea tuvo un efecto adverso. La presencia de efectos adversos con cada tratamiento fue similar a las documentadas por otros autores (entre el 14% y el 48%) (45, 83, 86, 87). Sólo el porcentaje descrito con el tratamiento Secuencial-CAM fue claramente superior al evidenciado en una revisión sistemática de este tratamiento (48% vs 20%), por lo que debería revisarse con detalle en futuros estudios (42). Ello unido a su menor tasa de eficacia, hace que este tratamiento no se recomiende en el momento actual en España.

Respecto a la incidencia de efectos adversos graves, éstos sólo se describieron en 4 pacientes (3 tras Cuádruple-CAM y 1 tras Cuádruple-Pylera®); todos ellos fueron reversibles y 3 de los 4 pacientes implicados alcanzaron la erradicación bacteriana a pesar de los mismos.

### ***Tratamientos de rescate***

La terapia Triple-LA ha sido la mayoritariamente empleada en segunda línea con el objetivo de evitar la claritromicina. No obstante, hemos observado un marcado descenso en su frecuencia de prescripción en el Registro a partir del año 2.016, coincidiendo de nuevo con la publicación de la guía antes mencionada (33). En ella,



se aconseja su sustitución por una terapia cuádruple, asociando bismuto al tratamiento triple con levofloxacino recién descrito (Cuádruple-BiLA). En lo que respecta a la Triple-LA, ésta mostró, en nuestra población, una eficacia global del 73% por ITT, porcentaje idéntico al referido por Gisbert et al. en un estudio en población española (61), aunque inferior al estimado en el meta-análisis de Marín et al., donde se estableció en un 80% (60). El análisis multivariante mostró mejoría de la eficacia con la extensión del tratamiento hasta 14 días, alcanzando así una eficacia del 85% (88, 89), y con el adecuado cumplimiento terapéutico, con una eficacia del 77% (baja, pero claramente superior al 30% de eficacia en los no cumplidores) (77).

Dada la relativamente elevada tasa de resistencia a quinolonas de nuestra cohorte (del 16%), sería esperable encontrar mejores resultados con la terapia Cuádruple-BiLA, debido al efecto sinérgico del bismuto con las quinolonas (62, 88). Así, la eficacia global de este tratamiento en segunda línea fue del 85%, superior al Triple-LA, si bien la mayor parte de las prescripciones fueron durante 14 días, utilizando los IBP de segunda generación y administrados a dosis dobles. A la hora de hacer el análisis inferencial multivariante, sólo el cumplimiento terapéutico se asoció con el incremento de la eficacia. Otras variables asociadas con la eficacia, aunque sólo en el análisis univariante, fueron la administración del tratamiento durante 14 días, los IBP de segunda generación y las dosis dobles de IBP, con cifras de éxito parecidas a las encontradas en otros artículos (60, 62, 90). El sexo masculino también se asoció con una mayor eficacia del tratamiento, si bien no pudimos encontrar estudios que apoyaran este hallazgo. A pesar del buen perfil de eficacia y de ser uno de los tratamientos recomendados en la última guía española,

no se experimentó un incremento en su prescripción durante los años que tuvo lugar el Registro.

Respecto a la terapia Triple-MxA, la eficacia fue del 87% por ITT, si bien es importante destacar que la prescripción fue en la mayoría de casos durante 14 días, empleando un IBP de segunda generación y administrado éste a dosis dobles. Estas cifras son superiores a las descritas por otros autores (en torno al 63-75% en términos globales (63, 64)) y también en comparación con estudios con la versión “optimizada” del tratamiento: 14 días, esomeprazol y a dosis dobles. como el de Gisbert et al. (con una eficacia del 82%) (66). Ninguna variable mostró asociación con el incremento de la eficacia por ITT. A la luz de nuestros hallazgos, este régimen triple podría ser un tratamiento a considerar en segunda línea probablemente en su versión optimizada, siempre que nuestros resultados se confirmen en futuros estudios.

El tratamiento alternativo a las terapias con quinolonas en segunda línea, ha sido, tradicionalmente, la Cuádruple-Clásica con bismuto, si bien, estudios de hace más de una década asociaban este tratamiento con menor eficacia y mayores efectos adversos que la Triple-LA (91, 92). En nuestra cohorte, este tratamiento presentó una eficacia del 81%, similar a la de otras series (93) aunque teniendo en cuenta su bajo tamaño muestral, se debe mantener la cautela antes de extraer conclusiones definitivas. A día de hoy, no se dispone de estudios comparativos en segunda línea entre los tratamientos con quinolonas (en pauta triple o cuádruple) y la forma renovada de la Cuádruple-Clásica, la Cuádruple-Pylera<sup>®</sup>, probablemente por su menor tiempo de comercialización. Este tratamiento, en nuestro estudio, mostró una eficacia del 83% por ITT, siendo la práctica totalidad de sus prescripciones durante 10 días. La eficacia global de este tratamiento en nuestro

medio ha sido algo inferior a la descrita en otros países (87-93%) (58, 82, 94). La única variable asociada con la eficacia por ITT en el análisis multivariante fue el cumplimiento terapéutico (83). Durante los últimos años del Registro se observó un incremento de su prescripción, de nuevo coincidiendo con las recomendaciones de la última guía clínica (33).

Finalmente, resulta llamativo que 89 pacientes dentro de nuestra cohorte de rescate recibieran un tratamiento que incluyera claritromicina, máxime cuando el 71% de los incluidos había fracasado a Triple-CA y el 6% a Cuádruple-CAM previamente. La eficacia con este tratamiento en esta indicación fue del 78% por ITT, sin describirse ninguna asociación significativa entre la eficacia y las variables antes enumeradas.

El análisis de seguridad en segunda línea mostró una tasa de efectos adversos global del 24%. Sólo un paciente presentó un efecto adverso grave y fue tras el tratamiento con Triple-LA. En términos generales, fueron más frecuentes los efectos adversos tras los tratamientos cuádruples que tras los triples (30% vs 20%), con una mayor frecuencia de éstos con Cuádruple-BiLA y Cuádruple-Pylera®. Los resultados obtenidos en nuestra cohorte fueron similares a los publicados por otros autores para Cuádruple-BiLA, Triple-LA y Cuádruple-CAM (60-62, 86, 95) y algo inferiores en el caso de Cuádruple-Pylera® y Triple-MxA (58, 65, 66, 94, 96).

Probablemente por la elevada frecuencia de uso de quinolonas en el tratamiento previo, los tratamientos más frecuentemente utilizados como tercer intento erradicador fueron los cuádruples con bismuto: Cuádruple-Pylera®, mostrando una eficacia por ITT global del 80%, similar a lo descrito en otros artículos (59, 85, 96); la Cuádruple-Clásica, prescrita mayoritariamente durante 10 días, con una eficacia por ITT del 64%, similar al 65% señalado por Gisbert et al. e insuficiente

incluso para una tercera línea de erradicación (67). Ninguna variable se asoció con la eficacia, probablemente por el escaso tamaño muestral.

Las terapias con levofloxacino en tercera línea, en forma triple o cuádruple, mostraron tasas de eficacia del 68% y 74% respectivamente. El primer resultado es coincidente con lo publicado en otros manuscritos (69, 97). Sin embargo, aún no se dispone de evidencia acerca del tratamiento Cuádruple-BiLA en tercera línea con los que comparar.

Un porcentaje no desdeñable de pacientes (37%) presentó efectos adversos. Los dos tratamientos con una mayor tasa de complicaciones fueron los cuádruples con bismuto (Cuádruple-Clásica y Cuádruple-Pylera<sup>®</sup>), con cifras del 43% y 41% respectivamente, siendo algo superiores a las descritas por otros autores (85, 94, 96). Cuádruple-BiLA presentó una tasa intermedia (33%) de efectos adversos, siendo los tratamientos más seguros la Cuádruple-CAM y Triple-LA, en coincidencia con lo ya publicado (60, 62, 86, 98).

El cumplimiento terapéutico de los tratamientos enumerados fue adecuado en más del 95% de los pacientes, a excepción del tratamiento Secuencial-CAM en primera línea, en el que el cumplimiento favorable tuvo lugar en el 87%.

### ***Eficacia acumulada***

Al aplicar las recomendaciones expuestas en la conferencia de consenso española (33), que abogan por un manejo empírico de la infección (a las que se añadió el empleo de Cuádruple-BiCA en primera línea por su éxito en nuestro medio), pudimos alcanzar una tasa de erradicación final (acumulada, tras 3 tratamientos en algunos casos) del 98-100%. Ello sin necesidad de realizar estudios invasivos ni utilizar antibióticos con riesgo de efectos secundarios graves, como la

rifabutina. Este manejo empírico requeriría el empleo de una terapia con claritromicina en la mayoría de casos, una terapia con quinolonas y una terapia cuádruple con bismuto y tetraciclinas. A la luz de estos excelentes resultados, parece razonable ser más ambiciosos y plantear además el empleo del menor número de tratamientos posibles, con el objetivo de reservar antibióticos para otro tipo de infecciones. Así, sería de elección el inicio del tratamiento con una terapia cuádruple (Cuádruple-BiCA, Cuádruple-CAM o Cuádruple-Pylera<sup>®</sup>) dado su mejor perfil de éxito inicial, seguido en caso de ser necesario de una terapia con quinolonas (Triple-MxA o Cuádruple-BiLA) o una cuádruple con bismuto optimizada (Cuádruple-Pylera<sup>®</sup>), esta última siempre y cuando no se hubiera empleado en las líneas previas.

## 2. Pacientes alérgicos a penicilinas

De los 463 pacientes teóricamente alérgicos a penicilinas incluidos en primera, segunda y tercera línea, 17 recibieron un tratamiento que incluyó amoxicilina. No obstante, sólo 2 pacientes presentaron síntomas compatibles con alergia, lo que traduce la necesidad de realizar estudios alergológicos en caso de duda, antes de desestimar el empleo de antibióticos.

Es importante tener en cuenta que, en general, esta subpoblación de pacientes alérgicos a la penicilina suele tener tasas de erradicación inferiores a la población no alérgica, probablemente debido al variado uso de antibióticos en el pasado (al no poder emplear penicilinas), y por tanto su mayor riesgo de cepas multirresistentes.

### ***Primera línea***

En los pacientes alérgicos a penicilinas, el tratamiento tradicionalmente más utilizado en primera línea ha sido la terapia Triple-CM, con una eficacia de tan sólo el 61% por ITT en nuestro estudio, siendo su prescripción mayoritariamente durante 10 días y utilizando un IBP de primera generación. Esta cifra es similar a la descrita por otros autores (28, 71). No se pudo identificar en nuestro estudio ninguna variable que se asociara a la eficacia por ITT de forma significativa, aunque en el análisis multivariante el empleo de dosis dobles de IBP sí se aproximó a la significación estadística (76).

Con la constatación del incremento de resistencia a claritromicina, la recomendación de prescribir esta terapia (Triple-CM) dejó paso a la recomendación de emplear terapias cuádruples con bismuto (Cuádruple-Clásica o Cuádruple-Pylera®). En nuestro estudio, la terapia más empleada de las dos en primera línea ha sido Cuádruple-Pylera®, con una eficacia por ITT del 85%, prescribiéndose en su amplia mayoría durante 10 días. Aunque todavía no disponemos de estudios con este tratamiento dirigidos sólo a población alérgica a penicilinas, los realizados en la población general muestran una eficacia por ITT levemente superior a la descrita para alérgicos, similar a lo esperado (82, 83). El correcto cumplimiento terapéutico fue la única variable asociada significativamente a la eficacia (83). En lo que respecta a la Cuádruple-Clásica, la eficacia por ITT fue del 80%, similar al 74% obtenido en el estudio de Gisbert et al. (71). En nuestra cohorte, este tratamiento se prescribió durante 10 días en el 75% de los casos. La única variable que se asoció de forma estadísticamente significativa con la eficacia fue el sexo femenino,

habiéndose descrito previamente esta asociación en el artículo de Muller et al. para Cuádruple-Pylera® (59) pero sin que podamos identificar una razón que lo justifique.

### ***Tratamientos de rescate***

En los pacientes alérgicos a penicilinas, los tratamientos mayoritariamente empleados en segunda línea en el Registro español, coincidieron con las recomendaciones de la última guía española: Cuádruple-Clásica, Cuádruple-Pylera® y Triple-CL (siempre que no se hubieran empleado previamente) (33). En nuestro estudio, la eficacia de Cuádruple-Clásica en segunda línea fue del 81% por ITT, muy superior al 37% obtenido por Gisbert *et al.*, si bien el tamaño muestral, en los dos estudios fue muy bajo (31 y 24 pacientes, respectivamente) (71). En lo que respecta a Cuádruple-Pylera®, la eficacia del 76% por ITT se obtuvo con una mayoritaria prescripción del tratamiento durante 10 días, si bien no se dispone de estudios publicados con este tratamiento en alérgicos a penicilinas con los que comparar nuestro resultado. Respecto a la Triple-CL, con una prescripción mayoritaria de 10 días de duración, su eficacia global por ITT fue del 70%. Resulta llamativo que la eficacia de este tratamiento fuera superior tras el tratamiento inicial con Cuádruple-Clásica que tras Triple-CM (83% frente a 65%, sin diferencias significativas en términos estadísticos), resultado radicalmente diferente de lo encontrado en el estudio antes mencionado y que refuerza las actuales recomendaciones de manejo (33, 71).

En lo que respecta a tercera línea, el escaso tamaño muestral condiciona una muy baja fiabilidad de los resultados obtenidos para eficacia y seguridad.

En lo referente a la seguridad en alérgicos a penicilina, presentaron menor frecuencia de efectos adversos aquellos que recibieron terapias triples (Triple-CM y

Triple-CL) que cuádruples (Cuádruple-Pylera<sup>®</sup> y Cuádruple-Clásica). Los resultados encontrados fueron equiparables a los mostrados en el artículo de Gisbert et al. ya mencionado, a excepción de Cuádruple-Pylera<sup>®</sup>, de la que por el momento no se dispone de artículos con los que comparar en este tipo de población (71). Es importante destacar que ningún paciente alérgico a penicilinas presentó un efecto adverso grave.

Finalmente, el cumplimiento terapéutico en primera línea osciló entre el 94% y el 100%, siendo inferior en segunda línea.

### ***Eficacia acumulada***

El empleo de Triple-CM en primera línea en la población del Registro español, alcanzó un bajo porcentaje de erradicación inicial (61%), aunque éste ascendió hasta el 98-99% en tercera línea (tras el uso de Cuádruple-Clásica o Cuádruple-Pylera<sup>®</sup> en segunda línea y de Triple-CL en tercera línea). No obstante, en los alérgicos a penicilinas, el empleo del menor número de antibióticos posible es todavía más importante que en la población general, dado que el abanico de opciones de antibióticos es más limitado y la generación de cepas resistentes conlleva consecuencias más graves. En este sentido, pudimos comprobar que tras el empleo de Cuádruple-Pylera<sup>®</sup> en primera línea (con una eficacia inicial del 85%) o de Cuádruple-Clásica (80%), seguidas de Triple-CL en segunda línea, quedaron sólo el 4% y el 6% de los pacientes tratados sin erradicar, respectivamente, lo que confiere una eficacia muy elevada. Con ninguno de estos dos esquemas de tratamiento se encontraron resultados tras una tercera línea empírica, probablemente por su menor tiempo de uso.



### 3. Limitaciones y fortalezas del estudio

La principal limitación de nuestro estudio fue el bajo porcentaje de pacientes sometidos a cultivo del total incluido (373 de 11.132; el 96% de los cuales procedía del País Vasco), lo que impidió obtener una información más completa sobre el perfil de resistencias a antibióticos en nuestra población y con ello justificar la eficacia de cada uno de los regímenes. No obstante, ello se debe a que el estudio tuvo como condición basal de diseño que se conservara el manejo realizado en práctica clínica real, en un entorno como es España, donde se aboga por un manejo eminentemente empírico (incluyendo la tercera línea de tratamiento en caso de estar indicada). Por ello, aunque la información es menos completa, el contexto es similar al que se observa en una consulta médica. A pesar de esta limitación, el amplio tamaño muestral de nuestra cohorte (con 11.132 pacientes), afincada además exclusivamente en España, nos permite obtener una fotografía de la eficacia y seguridad actuales en nuestro medio con los tratamientos más importantes. Con ello, el objetivo es contribuir a la mejora del tratamiento de esta infección en España y, como consecuencia, disminuir la prevalencia de las enfermedades asociadas con esta infección.

## **VI. CONCLUSIONES**

A partir del análisis detallado de los datos españoles incluidos en el Registro Europeo de *H. pylori* (HP-EuReg) se pueden extraer las siguientes conclusiones:

1. En primera línea, los tratamientos con mayor éxito erradicador en España, y los únicos que alcanzan tasas de curación del 90%, son: la terapia cuádruple con bismuto, claritromicina y amoxicilina, la cuádruple concomitante con claritromicina, amoxicilina y metronidazol, y la cuádruple con Pylera<sup>®</sup>.
2. Los tratamientos de rescate de segunda línea con mayor eficacia son: la terapia triple con moxifloxacino y amoxicilina, la cuádruple con bismuto, levofloxacino y amoxicilina, y la cuádruple con Pylera<sup>®</sup>. Estos dos últimos tratamientos son también los de mayor eficacia en tercera línea de erradicación.
3. La prescripción de hasta tres líneas de tratamiento erradicador de forma empírica permite alcanzar eficacias acumuladas del 98-100%.
4. En pacientes alérgicos a la penicilina, los tratamientos más efectivos en primera y segunda línea son la terapia cuádruple con Pylera<sup>®</sup> y la cuádruple clásica (con bismuto, tetraciclina y metronidazol). La terapia triple con claritromicina y levofloxacino es menos eficaz en segunda línea que los tratamientos con bismuto mencionados, pero es el régimen de elección si se ha empleado alguno de éstos en primera línea.
5. En general, los tratamientos erradicadores evaluados tienen un buen cumplimiento (superior al 90%) y un aceptable perfil de seguridad, con una tasa global de efectos secundarios del 25%, pero inferior al 0,1% de efectos adversos graves.
6. Diversos factores se asocian a una mayor eficacia del tratamiento erradicador, dependiendo de la combinación antibiótica y la línea de tratamiento, como son la

duración, dosis y tipo de IBP, el sexo, la presencia de úlcera gastroduodenal y la alergia a penicilina. No obstante, es el cumplimiento terapéutico la variable más estrechamente asociada a la eficacia. Por tanto, el esfuerzo dirigido a mejorar el cumplimiento terapéutico constituye probablemente la estrategia más eficiente para aumentar la eficacia erradicadora.

7. En términos generales, los tratamientos erradicadores utilizados a lo largo de los años en España, y su forma de prescripción, muestra una tendencia hacia la optimización terapéutica (mayor uso de tratamientos cuádruples, de mayor duración y con dosis de IBP más elevadas), en línea con la evolución de las recomendaciones nacionales e internacionales.

## **VII. BIBLIOGRAFÍA**

1. Freedburg AS BL. The presence of spirochaetes in human gastric mucosa. *Am J Dig Dis* 1940;7:443-45.
2. Steer HW, Colin-Jones DG. Mucosal changes in gastric ulceration and their response to carbenoxolone sodium. *Gut*. 1975 Aug;16(8):590-7.
3. Warren JR, Marshall B. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet*. 1983 Jun 4;1(8336):1273-5.
4. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet*. 1984 Jun 16;1(8390):1311-5.
5. Moodley Y, Linz B, Bond RP, Nieuwoudt M, Soodyall H, Schlebusch CM, et al. Age of the association between *Helicobacter pylori* and man. *PLoS pathogens*. 2012;8(5):e1002693.
6. Urita Y, Watanabe T, Kawagoe N, Takemoto I, Tanaka H, Kijima S, et al. Role of infected grandmothers in transmission of *Helicobacter pylori* to children in a Japanese rural town. *Journal of paediatrics and child health*. 2013 May;49(5):394-8.
7. Calvet X, Ramirez Lazaro MJ, Lehours P, Megraud F. Diagnosis and epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2013 Sep;18 Suppl 1:5-11.
8. Mentis A, Lehours P, Megraud F. Epidemiology and Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2015 Sep;20 Suppl 1:1-7.
9. Lu Y, Redlinger TE, Avitia R, Galindo A, Goodman K. Isolation and genotyping of *Helicobacter pylori* from untreated municipal wastewater. *Applied and environmental microbiology*. 2002 Mar;68(3):1436-9.
10. Roberts SE, Morrison-Rees S, Samuel DG, Thorne K, Akbari A, Williams JG. Review article: the prevalence of *Helicobacter pylori* and the incidence of gastric cancer across Europe. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2016 Feb;43(3):334-45.
11. Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, Suen MMY, Underwood FE, Tanyingoh D, et al. Global Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*. 2017 Aug;153(2):420-9.
12. Martin-de-Argila C, Boixeda D, Canton R, Mir N, de Rafael L, Gisbert J, et al. *Helicobacter pylori* infection in a healthy population in Spain. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 1996 Dec;8(12):1165-8.
13. Rodrigo Saez L, Riestra Menendez S, Fernandez Rodriguez E, Fernandez Velazquez MR, Garcia Alonso S, Lauret Brana ME. Epidemiological study of the prevalence of *Helicobacter pylori* infection in the general population in Asturias, Spain. *Revista espanola de enfermedades digestivas : organo oficial de la Sociedad Espanola de Patologia Digestiva*. 1997 Jul;89(7):511-22.
14. Sanchez Ceballos F, Taxonera Samso C, Garcia Alonso C, Alba Lopez C, Sainz de Los Terreros Soler L, Diaz-Rubio M. [Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in the healthy population of Madrid (Spain)]. *Revista espanola de enfermedades digestivas : organo oficial de la Sociedad Espanola de Patologia Digestiva*. 2007 Sep;99(9):497-501.
15. de la Riva S, Munoz-Navas M, Sola JJ. Gastric carcinogenesis. *Revista espanola de enfermedades digestivas : organo oficial de la Sociedad Espanola de Patologia Digestiva*. 2004 Apr;96(4):265-76.
16. Bodger K, Crabtree JE. *Helicobacter pylori* and gastric inflammation. *British medical bulletin*. 1998;54(1):139-50.
17. Chiba T, Marusawa H, Seno H, Watanabe N. Mechanism for gastric cancer development by *Helicobacter pylori* infection. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2008 Aug;23(8 Pt 1):1175-81.

18. Correa P, Haenszel W, Cuello C, Tannenbaum S, Archer M. A model for gastric cancer epidemiology. *Lancet*. 1975 Jul 12;2(7924):58-60.
19. Parsonnet J, Hansen S, Rodriguez L, Gelb AB, Warnke RA, Jellum E, et al. *Helicobacter pylori* infection and gastric lymphoma. *The New England journal of medicine*. 1994 May 05;330(18):1267-71.
20. Nakamura S, Sugiyama T, Matsumoto T, Iijima K, Ono S, Tajika M, et al. Long-term clinical outcome of gastric MALT lymphoma after eradication of *Helicobacter pylori*: a multicentre cohort follow-up study of 420 patients in Japan. *Gut*. 2012 Apr;61(4):507-13.
21. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon AT, Bazzoli F, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection--the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut*. 2012 May;61(5):646-64.
22. Gisbert JP, Calvet X. Review article: common misconceptions in the management of *Helicobacter pylori*-associated gastric MALT-lymphoma. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2011 Nov;34(9):1047-62.
23. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*. 2017 Jan;66(1):6-30.
24. Tulassay Z, Stolte M, Sjolund M, Engstrand L, Butruk E, Malfertheiner P, et al. Effect of esomeprazole triple therapy on eradication rates of *Helicobacter pylori*, gastric ulcer healing and prevention of relapse in gastric ulcer patients. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2008 Jun;20(6):526-36.
25. Gisbert JP, Calvet X, Cosme A, Almela P, Feu F, Bory F, et al. Long-term follow-up of 1,000 patients cured of *Helicobacter pylori* infection following an episode of peptic ulcer bleeding. *The American journal of gastroenterology*. 2012 Aug;107(8):1197-204.
26. Stanghellini V, Chan FK, Hasler WL, Malagelada JR, Suzuki H, Tack J, et al. *Gastrointestinal Disorders*. *Gastroenterology*. 2016 May;150(6):1380-92.
27. Moayyedi P, Soo S, Deeks J, Delaney B, Harris A, Innes M, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* for non-ulcer dyspepsia. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2006 Apr 19(2):CD002096.
28. Gisbert JP, Calvet X, Bermejo F, Boixeda D, Bory F, Bujanda L, et al. [III Spanish Consensus Conference on *Helicobacter pylori* infection]. *Gastroenterologia y hepatologia*. 2013 May;36(5):340-74.
29. Hudak L, Jaraisy A, Haj S, Muhsen K. An updated systematic review and meta-analysis on the association between *Helicobacter pylori* infection and iron deficiency anemia. *Helicobacter*. 2017 Feb;22(1).
30. Sato R, Murakami K, Okimoto T, Watanabe K, Kodama M, Fujioka T. Development of corpus atrophic gastritis may be associated with *Helicobacter pylori*-related idiopathic thrombocytopenic purpura. *Journal of gastroenterology*. 2011 Aug;46(8):991-7.
31. Stabler SP. Vitamin B12 deficiency. *The New England journal of medicine*. 2013 May 23;368(21):2041-2.
32. de Korwin JD, Ianiro G, Gibiino G, Gasbarrini A. *Helicobacter pylori* infection and extragastric diseases in 2017. *Helicobacter*. 2017 Sep;22 Suppl 1.
33. Gisbert JP, Molina-Infante J, Amador J, Bermejo F, Bujanda L, Calvet X, et al. IV Spanish Consensus Conference on *Helicobacter pylori* infection treatment. *Gastroenterologia y hepatologia*. 2016 Dec;39(10):697-721.

34. Gisbert JP, Calvet X, Ferrandiz J, Mascort J, Alonso-Coello P, Marzo M, et al. [Clinical practice guideline on the management of patients with dyspepsia. Update 2012]. *Gastroenterología y hepatología*. 2012 Dec;35(10):725 e1-38.
35. Calvet X. Diagnosis of *Helicobacter pylori* Infection in the Proton Pump Inhibitor Era. *Gastroenterology clinics of North America*. 2015 Sep;44(3):507-18.
36. Gisbert JP, Calvet X. Review article: the effectiveness of standard triple therapy for *Helicobacter pylori* has not changed over the last decade, but it is not good enough. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2011 Dec;34(11-12):1255-68.
37. Molina-Infante J, Gisbert JP. [Update on the efficacy of triple therapy for *Helicobacter pylori* infection and clarithromycin resistance rates in Spain (2007-2012)]. *Gastroenterología y hepatología*. 2013 Jun-Jul;36(6):375-81.
38. Megraud F, Coenen S, Versporten A, Kist M, Lopez-Brea M, Hirschl AM, et al. *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption. *Gut*. 2013 Jan;62(1):34-42.
39. Navarro-Jarabo JM, Fernandez-Sanchez F, Fernandez-Moreno N, Hervás-Molina AJ, Casado-Caballero F, Puente-Gutierrez JJ, et al. Prevalence of Primary Resistance of *Helicobacter pylori* to Clarithromycin and Levofloxacin in Southern Spain. *Digestion*. 2015;92(2):78-82.
40. Vaira D, Zullo A, Vakil N, Gatta L, Ricci C, Perna F, et al. Sequential therapy versus standard triple-drug therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a randomized trial. *Annals of internal medicine*. 2007 Apr 17;146(8):556-63.
41. Gatta L, Vakil N, Vaira D, Scarpignato C. Global eradication rates for *Helicobacter pylori* infection: systematic review and meta-analysis of sequential therapy. *Bmj*. 2013 Aug 7;347:f4587.
42. Nyssen OP, McNicholl AG, Megraud F, Savarino V, Oderda G, Fallone CA, et al. Sequential versus standard triple first-line therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2016 Jun 28(6):CD009034.
43. Molina-Infante J, Pazos-Pacheco C, Vinagre-Rodriguez G, Perez-Gallardo B, Duenas-Sadornil C, Hernandez-Alonso M, et al. Nonbismuth quadruple (concomitant) therapy: empirical and tailored efficacy versus standard triple therapy for clarithromycin-susceptible *Helicobacter pylori* and versus sequential therapy for clarithromycin-resistant strains. *Helicobacter*. 2012 Aug;17(4):269-76.
44. McNicholl AG, Marin AC, Molina-Infante J, Castro M, Barrio J, Ducons J, et al. Randomised clinical trial comparing sequential and concomitant therapies for *Helicobacter pylori* eradication in routine clinical practice. *Gut*. 2014 Feb;63(2):244-9.
45. Molina-Infante J, Lucendo AJ, Angueira T, Rodriguez-Tellez M, Perez-Aisa A, Balboa A, et al. Optimised empiric triple and concomitant therapy for *Helicobacter pylori* eradication in clinical practice: the OPTRICON study. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2015 Mar;41(6):581-9.
46. Molina-Infante J, Gisbert JP. Optimizing clarithromycin-containing therapy for *Helicobacter pylori* in the era of antibiotic resistance. *World journal of gastroenterology*. 2014 Aug 14;20(30):10338-47.
47. Cuadrado-Lavin A, Salcines-Caviedes JR, Diaz-Perez A, Carrascosa MF, Ochagavia M, Fernandez-Forcelledo JL, et al. First-line eradication rates comparing two shortened non-bismuth quadruple regimens against *Helicobacter pylori*: an open-label, randomized, multicentre clinical trial. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2015 Aug;70(8):2376-81.



48. Molina-Infante J, Romano M, Fernandez-Bermejo M, Federico A, Gravina AG, Pozzati L, et al. Optimized nonbismuth quadruple therapies cure most patients with *Helicobacter pylori* infection in populations with high rates of antibiotic resistance. *Gastroenterology*. 2013 Jul;145(1):121-8 e1.
49. Venerito M, Krieger T, Ecker T, Leandro G, Malfertheiner P. Meta-analysis of bismuth quadruple therapy versus clarithromycin triple therapy for empiric primary treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Digestion*. 2013;88(1):33-45.
50. Luther J, Higgins PD, Schoenfeld PS, Moayyedi P, Vakil N, Chey WD. Empiric quadruple vs. triple therapy for primary treatment of *Helicobacter pylori* infection: Systematic review and meta-analysis of efficacy and tolerability. *The American journal of gastroenterology*. 2010 Jan;105(1):65-73.
51. Gene E, Calvet X, Azagra R, Gisbert JP. Triple vs. quadruple therapy for treating *Helicobacter pylori* infection: a meta-analysis. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2003 May 01;17(9):1137-43.
52. Malfertheiner P, Bazzoli F, Delchier JC, Celinski K, Giguere M, Riviere M, et al. *Helicobacter pylori* eradication with a capsule containing bismuth subcitrate potassium, metronidazole, and tetracycline given with omeprazole versus clarithromycin-based triple therapy: a randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet*. 2011 Mar 12;377(9769):905-13.
53. O'Morain C, Borody T, Farley A, De Boer WA, Dallaire C, Schuman R, et al. Efficacy and safety of single-triple capsules of bismuth biskalcitrate, metronidazole and tetracycline, given with omeprazole, for the eradication of *Helicobacter pylori*: an international multicentre study. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2003 Feb;17(3):415-20.
54. Dore MP, Lu H, Graham DY. Role of bismuth in improving *Helicobacter pylori* eradication with triple therapy. *Gut*. 2016 May;65(5):870-8.
55. Calvet X. Dealing with uncertainty in the treatment of *Helicobacter pylori*. *Therapeutic advances in chronic disease*. 2018 Apr;9(4):93-102.
56. Marin AC, McNicholl AG, Gisbert JP. A review of rescue regimens after clarithromycin-containing triple therapy failure (for *Helicobacter pylori* eradication). *Expert opinion on pharmacotherapy*. 2013 May;14(7):843-61.
57. Tursi A, Di Mario F, Franceschi M, De Bastiani R, Elisei W, Baldassarre G, et al. New bismuth-containing quadruple therapy in patients infected with *Helicobacter pylori*: A first Italian experience in clinical practice. *Helicobacter*. 2017 Jun;22(3).
58. Delchier JC, Malfertheiner P, Thieroff-Ekerdt R. Use of a combination formulation of bismuth, metronidazole and tetracycline with omeprazole as a rescue therapy for eradication of *Helicobacter pylori*. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2014 Jul;40(2):171-7.
59. Muller N, Amiot A, Le Thuaut A, Bastuji-Garin S, Deforges L, Delchier JC. Rescue therapy with bismuth-containing quadruple therapy in patients infected with metronidazole-resistant *Helicobacter pylori* strains. *Clinics and research in hepatology and gastroenterology*. 2016 Sep;40(4):517-24.
60. Marin AC, Nyssen OP, McNicholl AG, Gisbert JP. Efficacy and Safety of Quinolone-Containing Rescue Therapies After the Failure of Non-Bismuth Quadruple Treatments for *Helicobacter pylori* Eradication: Systematic Review and Meta-Analysis. *Drugs*. 2017 May;77(7):765-76.
61. Gisbert JP, Perez-Aisa A, Bermejo F, Castro-Fernandez M, Almela P, Barrio J, et al. Second-line therapy with levofloxacin after failure of treatment to eradicate *Helicobacter*

*pylori* infection: time trends in a Spanish Multicenter Study of 1000 patients. *Journal of clinical gastroenterology*. 2013 Feb;47(2):130-5.

62. Gisbert JP, Romano M, Gravina AG, Solis-Munoz P, Bermejo F, Molina-Infante J, et al. *Helicobacter pylori* second-line rescue therapy with levofloxacin- and bismuth-containing quadruple therapy, after failure of standard triple or non-bismuth quadruple treatments. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2015 Apr;41(8):768-75.

63. Chung KH, Lee DH, Jin E, Cho Y, Seo JY, Kim N, et al. The efficacy of moxifloxacin-containing triple therapy after standard triple, sequential, or concomitant therapy failure for *Helicobacter pylori* eradication in Korea. *Gut and liver*. 2014 Nov;8(6):605-11.

64. Wu C, Chen X, Liu J, Li MY, Zhang ZQ, Wang ZQ. Moxifloxacin-containing triple therapy versus bismuth-containing quadruple therapy for second-line treatment of *Helicobacter pylori* infection: a meta-analysis. *Helicobacter*. 2011 Apr;16(2):131-8.

65. Kang KK, Lee DH, Oh DH, Yoon H, Shin CM, Park YS, et al. *Helicobacter pylori* eradication with moxifloxacin-containing therapy following failed first-line therapies in South Korea. *World journal of gastroenterology*. 2014 Jun 14;20(22):6932-8.

66. Gisbert JP, Romano M, Molina-Infante J, Lucendo AJ, Medina E, Modolell I, et al. Two-week, high-dose proton pump inhibitor, moxifloxacin triple *Helicobacter pylori* therapy after failure of standard triple or non-bismuth quadruple treatments. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*. 2015 Feb;47(2):108-13.

67. Gisbert JP, Perez-Aisa A, Rodrigo L, Molina-Infante J, Modolell I, Bermejo F, et al. Third-line rescue therapy with bismuth-containing quadruple regimen after failure of two treatments (with clarithromycin and levofloxacin) for *H. pylori* infection. *Digestive diseases and sciences*. 2014 Feb;59(2):383-9.

68. Gatta L, Zullo A, Perna F, Ricci C, De Francesco V, Tampieri A, et al. A 10-day levofloxacin-based triple therapy in patients who have failed two eradication courses. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2005 Jul 01;22(1):45-9.

69. Gisbert JP, Association HpSGotSG. Letter: third-line rescue therapy with levofloxacin after failure of two treatments to eradicate *Helicobacter pylori* infection. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2012 Jun;35(12):1484-5; author reply 6.

70. Gisbert JP, Perez-Aisa A, Castro-Fernandez M, Barrio J, Rodrigo L, Cosme A, et al. *Helicobacter pylori* first-line treatment and rescue option containing levofloxacin in patients allergic to penicillin. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*. 2010 Apr;42(4):287-90.

71. Gisbert JP, Barrio J, Modolell I, Molina-Infante J, Aisa AP, Castro-Fernandez M, et al. *Helicobacter pylori* first-line and rescue treatments in the presence of penicillin allergy. *Digestive diseases and sciences*. 2015 Feb;60(2):458-64.

72. Harris PA, Taylor R, Thielke R, Payne J, Gonzalez N, Conde JG. Research electronic data capture (REDCap)--a metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. *Journal of biomedical informatics*. 2009 Apr;42(2):377-81.

73. McNicholl AG, Linares PM, Nyssen OP, Calvet X, Gisbert JP. Meta-analysis: esomeprazole or rabeprazole vs. first-generation pump inhibitors in the treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2012 Sep;36(5):414-25.

74. Osato MS, Reddy R, Reddy SG, Penland RL, Malaty HM, Graham DY. Pattern of primary resistance of *Helicobacter pylori* to metronidazole or clarithromycin in the United States. *Archives of internal medicine*. 2001 May 14;161(9):1217-20.
75. Chang YW, Ko WJ, Oh CH, Park YM, Oh SJ, Moon JR, et al. Clarithromycin resistance and female gender affect *Helicobacter pylori* eradication failure in chronic gastritis. *The Korean journal of internal medicine*. 2018 Jun 14.
76. Villoria A, Garcia P, Calvet X, Gisbert JP, Vergara M. Meta-analysis: high-dose proton pump inhibitors vs. standard dose in triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2008 Oct 01;28(7):868-77.
77. Huang JQ, Hunt RH. Treatment after failure: the problem of "non-responders". *Gut*. 1999 Jul;45 Suppl 1:I40-4.
78. Gisbert JP, Calvet X. Review article: non-bismuth quadruple (concomitant) therapy for eradication of *Helicobacter pylori*. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2011 Sep;34(6):604-17.
79. Calvet X, Gomollon F. What is potent acid inhibition, and how can it be achieved? *Drugs*. 2005;65 Suppl 1:13-23.
80. Zhang W, Chen Q, Liang X, Liu W, Xiao S, Graham DY, et al. Bismuth, lansoprazole, amoxicillin and metronidazole or clarithromycin as first-line *Helicobacter pylori* therapy. *Gut*. 2015 Nov;64(11):1715-20.
81. Sun Q, Liang X, Zheng Q, Liu W, Xiao S, Gu W, et al. High efficacy of 14-day triple therapy-based, bismuth-containing quadruple therapy for initial *Helicobacter pylori* eradication. *Helicobacter*. 2010 Jun;15(3):233-8.
82. Tursi A, Franceschi M, Allegretta L, Savarino E, De Bastiani R, Elisei W, et al. Effectiveness and Safety of Pylera(R) in Patients Infected by *Helicobacter Pylori*: A Multicenter, Retrospective, Real Life Study. *Digestive diseases*. 2018;36(4):264-8.
83. Zagari RM, Romiti A, Ierardi E, Gravina AG, Panarese A, Grande G, et al. The "three-in-one" formulation of bismuth quadruple therapy for *Helicobacter pylori* eradication with or without probiotics supplementation: Efficacy and safety in daily clinical practice. *Helicobacter*. 2018 Aug;23(4):e12502.
84. Agudo-Fernandez S, Gonzalez Blanco A. Retrospective analysis of the use of quadruple therapy with bismuth (Pylera((R))) in real-life clinical practice in Spain. *Gastroenterologia y hepatologia*. 2018 Jul 2.
85. Perez-Arellano E, Rodriguez-Garcia MI, Galera Rodenas AB, de la Morena-Madrigal E. Eradication of *Helicobacter pylori* infection with a new bismuth-based quadruple therapy in clinical practice. *Gastroenterologia y hepatologia*. 2018 Mar;41(3):145-52.
86. Essa AS, Kramer JR, Graham DY, Treiber G. Meta-analysis: four-drug, three-antibiotic, non-bismuth-containing "concomitant therapy" versus triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Helicobacter*. 2009 Apr;14(2):109-18.
87. Zhou L, Zhang J, Song Z, He L, Li Y, Qian J, et al. Tailored versus Triple plus Bismuth or Concomitant Therapy as Initial *Helicobacter pylori* Treatment: A Randomized Trial. *Helicobacter*. 2016 Apr;21(2):91-9.
88. Liao J, Zheng Q, Liang X, Zhang W, Sun Q, Liu W, et al. Effect of fluoroquinolone resistance on 14-day levofloxacin triple and triple plus bismuth quadruple therapy. *Helicobacter*. 2013 Oct;18(5):373-7.
89. Tai WC, Chiu CH, Liang CM, Chang KC, Kuo CM, Chiu YC, et al. Ten-Day versus 14-Day Levofloxacin-Containing Triple Therapy for Second-Line Anti-*Helicobacter pylori* Eradication in Taiwan. *Gastroenterology research and practice*. 2013;2013:932478.

90. Wu TS, Hsu PI, Kuo CH, Hu HM, Wu IC, Wang SSW, et al. Comparison of 10-day levofloxacin bismuth-based quadruple therapy and levofloxacin-based triple therapy for *Helicobacter pylori*. *Journal of digestive diseases*. 2017 Sep;18(9):537-42.
91. Gisbert JP, Morena F. Systematic review and meta-analysis: levofloxacin-based rescue regimens after *Helicobacter pylori* treatment failure. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2006 Jan 1;23(1):35-44.
92. Saad RJ, Schoenfeld P, Kim HM, Chey WD. Levofloxacin-based triple therapy versus bismuth-based quadruple therapy for persistent *Helicobacter pylori* infection: a meta-analysis. *The American journal of gastroenterology*. 2006 Mar;101(3):488-96.
93. Boixeda D, Bermejo F, Martin-De-Argila C, Lopez-Sanroman A, Defarges V, Hernandez-Ranz F, et al. Efficacy of quadruple therapy with pantoprazole, bismuth, tetracycline and metronidazole as rescue treatment for *Helicobacter pylori* infection. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2002 Aug;16(8):1457-60.
94. Zullo A, De Francesco V, Bellesia A, Vassallo R, D'Angelo A, Scaccianoce G, et al. Bismuth-based quadruple therapy following *H. pylori* eradication failures: a multicenter study in clinical practice. *Journal of gastrointestinal and liver diseases : JGLD*. 2017 Sep;26(3):225-9.
95. Chuah SK, Tai WC, Hsu PI, Wu DC, Wu KL, Kuo CM, et al. The efficacy of second-line anti-*Helicobacter pylori* therapy using an extended 14-day levofloxacin/amoxicillin/proton-pump inhibitor treatment--a pilot study. *Helicobacter*. 2012 Oct;17(5):374-81.
96. Gomez Rodriguez BJ, Castro Laria L, Arguelles Arias F, Castro Marquez C, Caunedo Alvarez A, Romero Gomez M. A real life study of *Helicobacter pylori* eradication with bismuth quadruple therapy in naive and previously treated patients. *Revista espanola de enfermedades digestivas : organo oficial de la Sociedad Espanola de Patologia Digestiva*. 2017 Aug;109(8):552-8.
97. Gisbert JP, Castro-Fernandez M, Bermejo F, Perez-Aisa A, Ducons J, Fernandez-Bermejo M, et al. Third-line rescue therapy with levofloxacin after two *H. pylori* treatment failures. *The American journal of gastroenterology*. 2006 Feb;101(2):243-7.
98. Rokkas T, Sechopoulos P, Robotis J, Pistiolas D. Triple levofloxacin-based rescue therapy is an accepted empirical third-line treatment. *The American journal of gastroenterology*. 2006 Aug;101(8):1938; author reply -9.

## **VIII. ANEXOS**

Protocol:

**European Registry on the management of  
*Helicobacter pylori* infection**

Protocol Code: "Hp-EuReg"

Coordinating Principal Investigator: Javier P. Gisbert  
European Helicobacter Study Group

**Correspondence:**

**IP:** Javier P. Gisbert  
Servicio de Aparato Digestivo  
Hospital Universitario de la Princesa  
c/ Diego de León 62, 28006  
Madrid

Phone: 0034 913093911  
Email: [javier.p.gisbert@gmail.com](mailto:javier.p.gisbert@gmail.com)

### **Abstract**

**Introduction:** *H. pylori* selectively infects the human stomach mucosa, being the most prevalent chronic infection in the world. Its prevalence correlates with socioeconomic factors and it is higher in older individuals. *H. pylori* presence causes chronic gastritis in 100% of infected patients and is the major cause of relevant diseases such as atrophic gastritis, peptic ulcer disease and gastric cancer; it is for this reason that from a public health standpoint it is considered a high impact pathogen, responsible of a significant morbidity and mortality. Nowadays there are Consensus and Clinical Guidelines regarding the infection management at a European level and in most of the states, but no data have shown the level of implementation of these recommendations. The high costs that this infection carries both socially and to the health system require the continuous and systematic assessment of the diagnostic and treatment strategies, as well as the accessibility to diagnostic methods and most efficient drugs.

**Aim:** To register the treatment, diagnosis and management strategies of *H. pylori* infected adult patients in the Digestive Services outpatient clinics throughout Europe.

**Methods:** Non-interventionist prospective multicentre international registry promoted by the *European Helicobacter Study Group*. A renowned gastroenterologist from each country was selected as Local Coordinator (30 countries). They will in turn select up to ten gastroenterologists per country that will register the routine clinical practice consultations they receive over 12 months in an electronic Case Report Form (e-CRF). Variables retrieved will include clinical, diagnostic, treatment, eradication confirmation and outcome data. The database will allow researchers to perform specific subanalysis after approval by the Scientific Committee of the study.

## INTRODUCTION

*H. pylori* presence causes chronic gastritis in 100% of infected patients and is the major cause of relevant diseases such as atrophic gastritis, peptic ulcer disease and gastric cancer. *H. pylori* eradication prevents peptic ulcer recurrence and its complications, and decreases the incidence of gastric cancer. *H. pylori* eradication in patients with peptic ulcer or even functional or non-investigated dyspepsia is a cost-effective strategy.

The most common clinical manifestation of *H. pylori* infection is *dyspepsia*, a major health problem, whose prevalence reaches more than 10% among adult populations with its attendant burden of morbidity and health system costs in diagnosis and treatment. Approximately 20% to 30% of people in the community each year report chronic or recurrent dyspeptic symptoms, and consultations for dyspepsia account for up to 40% of referrals among gastroenterology outpatients, the “test-and-treat” strategy being the most cost-effective. Moreover, *H. pylori* is the major cause of peptic ulcer disease, causing over 90% of duodenal and 70% of gastric ulcers. Considerable evidence supports that the nature of the chronic inflammatory process driven by *H. pylori* is of critical importance in *gastric* carcinogenesis (adenocarcinoma and mucosa-associated lymphoid tissue –MALT– lymphoma). It is for that reason that the WHO’s International Agency for Research on Cancer classified *H. pylori* as a group 1 (definite) carcinogen.

Scientific evidence demonstrates that diagnosis and eradication of *H. pylori* is the most cost-effective strategy in the management of dyspepsia, peptic ulcer and gastric cancer prevention. The treatment regimens are very diverse and have changed overtime. Monotherapies and treatments with two drugs did not achieve acceptable eradication rates. The commonly recommended regimen in most Consensus Conferences is the standard triple regimen, combining two antibiotics (clarithromycin with amoxicillin or metronidazole) and a proton pump inhibitor (PPI) for 7 to 14 days. Another recommended alternative is bismuth-containing quadruple therapy (PPI, tetracycline, metronidazole and bismuth salts). In the last years, results with new and efficient rescue regimens including levofloxacin have been published. Lately, new treatments have been proposed, including non-bismuth quadruple regimens, with two main variants: the



“sequential” treatment (an induction phase with PPI and amoxicillin and a second phase with PPI, clarithromycin and metronidazole) and the “concomitant” treatment (same four drugs taken altogether).

The great diversity of regimens and treatment lines, the different efficacy of these, mostly due to the increase in bacterial antibiotic resistance and regional differences, requires a continuous critical analysis of clinical practice, evaluating systematically the efficacy and safety of the different regimens and the cost-effectiveness of the different diagnostic-therapeutic strategies. This will help in the design of an efficient and optimized treatment that will reduce number of re-treatments, diagnostic tests and the appearance of associated pathologies such as peptic ulcers, gastrointestinal bleeding and, probably, gastric cancers. Therefore, the evaluation of real clinical practice using non-interventionist registries will help to improve the design and organization of European Consensus on the management of *H. pylori* infection, which is the best way to establish healthcare efficiency.

**Anexo I:** *Protocolo original del proyecto “Registro Europeo de manejo de infección por H. pylori (Hp-EuReg)”.*

## INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

**Dña. M<sup>a</sup> del Mar Ortega Gómez**, secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario de La Princesa

### Certifica

Que este Comité ha evaluado la propuesta del promotor e investigador principal **Dr. Javier P. Gisbert (Servicio de Digestivo)** para que se realice el estudio observacional prospectivo, con código de protocolo **Hp-EuReg**, titulado: **Registro Europeo de manejo de la infección por *Helicobacter pylori*; versión 1: 04-12-12)**, y considera que:

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.

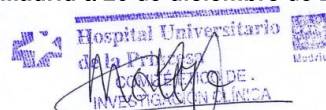
La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Son adecuados tanto el procedimiento previsto para obtener el consentimiento informado del paciente como la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el ensayo.

El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.

Y que este Comité acepta que dicho estudio observacional prospectivo sea realizado por el **Dr. Javier P. Gisbert (Servicio de Digestivo)** como investigador principal en el Hospital Universitario de La Princesa.

Lo que firmo en **Madrid** a **20 de diciembre** de **2012**



**Fdo: Dra. M<sup>a</sup> del Mar Ortega Gómez**  
**SECRETARIA DEL C.E.I.C.**

### COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

**Dña. M<sup>a</sup> del Mar Ortega Gómez**, secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario de la Princesa

#### Certifica

Que el estudio observacional prospectivo, cuyo promotor e investigador principal es el **Dr. Javier P. Gisbert (Servicio de Digestivo)**, Hospital universitario de La Princesa, con código de protocolo **Hp-EuReg**, titulado: **Registro Europeo de manejo de la infección por *Helicobacter pylori*; versión 1: 04-12-12**):


Que en la fecha de aprobación de dicho estudio la composición del CEIC era la siguiente:

Presidente:	Francisco Abad Santos (Servicio de Farmacología Clínica)
Vicepresidente:	Rosario Ortiz de Urbina Barba (no perteneciente a profesiones sanitarias, Directora de la Fundación para la Investigación Biomédica).
Secretario:	M <sup>a</sup> del Mar Ortega Gómez (Especialista en Inmunología Clínica)
Vocales:	Dolores Ochoa Mazarro (Especialista en Farmacología Clínica, Servicio de Farmacología Clínica)
	Carmen del Arco Galán (Servicio de Urgencias)
	Rafael Fernández Alonso (Fundación para la Investigación Biomédica)
	Jesús González Cajal (Servicio de Psiquiatría; miembro del Comité Asistencial de Ética)
	Andrés López Romero (Médico de Atención Primaria, Subdirector Médico de la Gerencia de Atención Primaria del Área 2)
	Elena Martín Pérez (Servicio de Cirugía General y Digestiva)
	Concepción Martínez Nieto (Farmacéutica, especialista en Farmacia Hospitalaria)
	Raquel Nuñez Álvarez (no perteneciente a profesiones sanitarias)
	Igor Pinedo García (licenciado en Derecho, no perteneciente al Hospital)
	Enrique Alday Muñoz (Servicio de Anestesia y Reanimación)
	Jesús Álvarez Duque (Farmacéutico, Atención Primaria, Área 2)
	Eduardo Sánchez Sánchez (Subdirector Médico)
	Tania Tineo Drove (Servicio de Enfermería)
	Licinio Medina Moreno (Jefe Servicio Económico-Financiero)
	Alberto Sebastián Palomino (Director de Continuidad Asistencial)
	Enrique Alday Muñoz (Servicio de Anestesia y Reanimación)

Que durante la evaluación de este estudio existía quorum suficiente para tomar decisiones de acuerdo a nuestros Procedimientos Normalizados de Trabajo.

Que este CEIC ha sido acreditado por el Servicio de Control Farmacéutico y Productos Sanitarios de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios de la Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid (resolución de renovación de acreditación de fecha 19-07-10).

Lo que firmo en Madrid a 20 de diciembre de 2012

  
**Fdo: Dra. M<sup>a</sup> del Mar Ortega Gómez**  
**SECRETARIA DEL C.E.I.C.**

CEIC Hospital Universitario La Princesa C/ Diego de León 62, MADRID (28006) Tel.: 91 520 24 76/Fax: 91 520 25 60

**Anexo II: Aprobación del protocolo del proyecto Hp-EuReg por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital de La Princesa de Madrid.**

## **“Registro Europeo de manejo de la infección por *Helicobacter pylori*”**

---

### **Información para el Paciente**

A usted se le ha diagnosticado una infección por la bacteria *Helicobacter pylori*, que se asocia con el desarrollo de gastritis crónica y úlcera péptica (y en mucha menor medida, cáncer de estómago). La infección en el estómago por *Helicobacter pylori* es difícil de eliminar, y se necesitan varios medicamentos durante al menos 7-10 días. Existen muchos tratamientos para eliminar la infección que son más o menos cómodos y más o menos efectivos, pero el tratamiento definitivo aún no está establecido. Por ello, se ha decidido estudiar en toda Europa la forma en la que los médicos realizan el diagnóstico y tratamiento de esta infección y así poder mejorar en un futuro la toma de decisiones por parte de los médicos. Para ello es necesario llevar un registro en el que los médicos vayan incluyendo la información sobre las decisiones que toman respecto de los pacientes infectados por esta bacteria. Los datos obtenidos serán siempre anónimos y serán guardados en un sistema electrónico al que solo podrá acceder el personal sanitario que participa en el estudio.

Si acepta participar en el estudio no se realizará ninguna intervención o tratamiento que no se fuese a realizar de forma rutinaria. Usted no tendrá que cambiar ningún aspecto de su tratamiento ni de su vida personal.

Es posible que aunque Vd. participe en este ensayo no se beneficie directamente del mismo. En cualquier caso, ello contribuiría a mejorar el conocimiento médico y científico y a que otros pacientes en su misma situación puedan mejorar.

Su médico decidirá libremente la forma en que usted continúa el tratamiento de su enfermedad sin que este estudio influya de ninguna manera en esa decisión.

Se entiende que su participación en el estudio es totalmente libre y voluntaria, y que puede retirarse del mismo en cualquier momento, sin que ello le suponga ningún perjuicio, y sin necesidad de dar ninguna explicación o justificación. En caso de retirada, el paciente seguirá recibiendo el mismo tipo de cuidados y de apoyo por parte del equipo médico durante su enfermedad. Usted puede negarse a participar en el mismo y tiene derecho a revocar su consentimiento y sus efectos y de que tales efectos no se extiendan a los datos resultantes de las investigaciones que ya se hayan llevado a cabo. Ninguna de estas circunstancias va a influir sobre los cuidados médicos que usted reciba en el futuro.

Sus datos clínicos estarán a disposición de los investigadores y se incluirán (junto con los de los otros pacientes que participen) en las publicaciones que se deriven del estudio, pero siempre de forma anónima, garantizando la confidencialidad de sus datos personales, según la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal. Usted tiene la posibilidad de ejercitar los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición sobre sus datos; para ello puede ponerse en contacto con el investigador responsable del estudio, el **Dr. Javier P. Gisbert**, en el **Servicio de Aparato digestivo del Hospital Universitario de La Princesa**, C/ Diego de León 62, 28006 Madrid, teléfono de contacto: **91 309 3911**.

Solo los médicos que le tratan y los miembros del equipo de investigación tendrán acceso a los datos obtenidos, y su historial clínico podrá ser revisado de forma anónima por miembros del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital o del Ministerio de Sanidad, como parte de las auditorias que en su momento pudieran plantearse. Los

resultados del estudio serán publicados en revistas especializadas, sin identificar nunca a los pacientes que se han incluido en el estudio.

---

## Consentimiento Informado

Nombre del paciente:.....

Fecha de nacimiento: .... / ..... / ..... Número de historia de paciente: .....

Por la presente declaro que me han sido explicados los objetivos, las características y el motivo del estudio, por el Dr.....

He podido preguntar, acerca del estudio, todas las dudas que he tenido. Además, se me ha proporcionado información por escrito y he tenido tiempo suficiente para tomar mi decisión.

Estoy de acuerdo en participar en el estudio y sé que puedo retirar mi consentimiento en cualquier momento sin dar explicaciones, y sin que ello repercuta en mis cuidados médicos futuros.

Consiento que los investigadores del estudio tengan acceso a mis datos médicos, que serán absolutamente confidenciales. Estos datos podrán ser incluidos, de forma anónima, en las publicaciones que se deriven del estudio.

El Investigador

El Paciente

(Firma).....

(Firma).....

.....

.....

(Lugar y Fecha)

(Lugar y Fecha)

**Anexo III:** *Modelo de consentimiento Informado para los pacientes incluidos en el proyecto Hp-EuReg.*

## Formulario de preguntas y respuestas Hp-EuReg

### Parte I: Aspectos demográficos de la población

- 1) \_\_\_\_\_ Número de identificación del paciente
- 2) \_\_\_\_\_ ¿Este paciente ha sido incluido anteriormente en el Registro? (El paciente se incluyó en el Registro para un tratamiento previo que fracasó y ahora es incluido de nuevo con un tratamiento de rescate).
  - a. Sí ☐
  - b. No ☐
- 3) \_\_\_\_\_ Fecha de nacimiento
- 4) \_\_\_\_\_ Fecha de visita
- 5) \_\_\_\_\_ Edad
- 6) \_\_\_\_\_ Sexo
  - a. Femenino ☐
  - b. Masculino ☐
- 7) \_\_\_\_\_ Etnia
  - a. Caucásica ☐
  - b. Negra ☐
  - c. Asiática ☐
  - d. Otras ☐
  - e. Desconocida/no disponible ☐
- 8) \_\_\_\_\_ Alergias a fármacos
  - a. Sí ☐
  - b. No ☐
- 9) \_\_\_\_\_ Si el paciente tiene alergias a fármacos especifique a cuál:
  - a. Penicilinas ☐
  - b. Macrólidos ☐
  - c. Quinolonas ☐
  - d. Tetraciclinas ☐
  - e. Bismuto ☐

10) \_\_\_\_\_ ¿Está haciendo uso el paciente de alguna medicación de forma habitual?

- a. Sí ☐
- b. No ☐

11) \_\_\_\_\_ En caso de estar haciendo uso de alguna de la siguientes medicaciones especifique intensidad de consumo:

	No los toma	Desconocido/ no disponible	A demanda	Diariamente
Inhibidores de bomba de protones				
Ácido acetilsalicílico				
AINEs				
Estatinas				

12) \_\_\_\_\_ ¿Está este apartado completo para considerarlo para análisis?

- a. Incompleto ☐
- b. No comprobado ☐
- c. Completo ☐

## Parte II: Información sobre la enfermedad

1) \_\_\_\_\_ Indicación de la búsqueda de infección:

- a. Dispepsia no investigada ☐
- b. Dispepsia funcional ☐
- c. Úlcera duodenal ☐
- d. Úlcera gástrica ☐
- e. Otras ☐

2) \_\_\_\_\_ En caso de seleccionar otras, especifique cuál/cuáles

3) \_\_\_\_\_ Indicación por los síntomas presentados:

- a. Ninguno ☐
- b. Dolor epigástrico urente ☐
- c. Dispepsia ☐
- d. Otros ☐

- 4) \_\_\_\_\_ En caso de seleccionar otros especifique cuál/cuáles
- 5) \_\_\_\_\_ Método empleado para el diagnóstico de la actual infección por *H. pylori*:
- a. Test diagnóstico no realizado ☐
  - b. Test de aliento con urea marcada con C13 ☐
  - c. Test de aliento con urea marcada con C14 ☐
  - d. Serología ☐
  - e. Test de antígeno en heces monoclonal ☐
  - f. Test de antígeno en heces policlonal ☐
  - g. Histología ☐
  - h. Test rápido de ureasa ☐
  - i. Cultivo ☐
  - j. Test de resistencias bioquímicas (Ej: antígenos, FISH...) ☐
- 6) \_\_\_\_\_ Fecha del test diagnóstico realizado
- 7) \_\_\_\_\_ Estudio de resistencias a antibióticos:
- a. No resistencias ☐
  - b. Resistencia a claritromicina ☐
  - c. Resistencia a nitroimidazoles ☐
  - d. Resistencia a quinolonas ☐
  - e. Resistencia a amoxicilina ☐
  - f. Resistencia a tetraciclinas ☐
  - g. No realizado estudio de resistencias ☐
- 8) \_\_\_\_\_ ¿Está este apartado completo para considerarlo para análisis?
- a. Incompleto ☐
  - b. No comprobado ☐
  - c. Completo ☐

### Parte III: Tratamientos erradicadores de *H. pylori* empleados previamente

- 1) \_\_\_\_\_ Número de tratamientos erradicadores prescritos previamente.
- a. 0: paciente naïve a tratamiento ☐
  - b. 1 ☐
  - c. 2 ☐
  - d. 3 ☐
  - e. 4 ☐
  - f. 5 ☐



- 2) \_\_\_\_\_ Tipo de tratamiento previo:
- a. Terapia dual ☐
  - b. Terapia triple ☐
  - c. Terapia cuádruple con bismuto ☐
  - d. Terapia cuádruple secuencial ☐
  - e. Terapia cuádruple concomitante ☐
  - f. Terapia híbrida (secuencial/concomitante) ☐
  - g. Pylera<sup>®</sup> (cápsula única con bismuto) ☐
  - h. Otro tratamiento ☐
- 3) \_\_\_\_\_ En caso de seleccionar otro tratamiento en primera línea especifique cuál
- 4) \_\_\_\_\_ Duración del tratamiento previo en número de días
- 5) \_\_\_\_\_ Antibióticos empleados en el tratamiento previo:
- a. Claritromicina ☐
  - b. Amoxicilina ☐
  - c. Metronidazol ☐
  - d. Tinidazol ☐
  - e. Levofloxacino ☐
  - f. Moxifloxacino ☐
  - g. Rifabutina ☐
  - h. Rifaximina ☐
  - i. Tetraciclina ☐
  - j. Doxiciclina ☐
  - k. Bismuto ☐
  - l. Furazolidona ☐
  - m. Azitromicina ☐
  - n. Otros ☐

Se repiten las mismas preguntas en función de los tratamientos previamente pautados.

- 6) \_\_\_\_\_ ¿Está este apartado completo para considerarlo para análisis?
- a. Incompleto ☐
  - b. No comprobado ☐
  - c. Completo ☐

#### Parte IV: Tratamiento actualmente prescrito

- 1) \_\_\_\_\_ Tipo de tratamiento prescrito erradicador.
- a. Dual ☐

- b. Triple ☐
  - c. Cuádruple ☐
  - d. Secuencial ☐
  - e. Híbrido (secuencial/concomitante) ☐
  - f. Pylera® (bismuto en cápsula única) ☐
  - g. Otro ☐
- 2) \_\_\_\_\_ En caso de seleccionar otro tratamiento especifique cuál
- 3) \_\_\_\_\_ Duración en días del tratamiento
- 4) \_\_\_\_\_ Coadyuvante empleado:
- a. Omeprazol ☐
  - b. Lansoprazol ☐
  - c. Pantoprazol ☐
  - d. Esomeprazol ☐
  - e. Rabeprazol ☐
  - f. Ranitidina bismuto ☐
  - g. Otro ☐
- 5) \_\_\_\_\_ En caso de seleccionar otro coadyuvante especifique cuál
- 6) \_\_\_\_\_ Número de tomas de coadyuvante al día
- 7) \_\_\_\_\_ Dosis del coadyuvante por toma
- 8) \_\_\_\_\_ Dosis del coadyuvante en total al día
- 9) \_\_\_\_\_ Antibióticos empleados en el tratamiento actual:
- a. Claritromicina ☐
  - b. Amoxicilina ☐
  - c. Metronidazol ☐
  - d. Tinidazol ☐
  - e. Levofloxacino ☐
  - f. Moxifloxacino ☐
  - g. Rifabutina ☐
  - h. Rifaximina ☐
  - i. Tetraciclina ☐
  - j. Doxiciclina ☐
  - k. Bismuto ☐
  - l. Furazolidona ☐

- m. Azitromicina ☐
- n. Otros ☐
- 10) \_\_\_\_\_ Dosis de cada antibiótico empleado por toma
- 11) \_\_\_\_\_ Nº de tomas de cada antibiótico
- 12) \_\_\_\_\_ En caso de haberse prescrito Pylera<sup>®</sup>, ¿se administró con la comidas?
- a. Sí ☐
- b. No ☐
- 13) \_\_\_\_\_ En caso de haberse prescrito Pylera<sup>®</sup>, ¿éste se administró antes, durante o después de las comidas?
- a. Antes ☐
- b. Durante ☐
- c. Después ☐
- 14) \_\_\_\_\_ En caso de haberse prescrito Pylera<sup>®</sup>, nº de cápsulas por toma
- 15) \_\_\_\_\_ En caso de haberse prescrito Pylera<sup>®</sup>, nº de tomas del antibiótico
- 16) \_\_\_\_\_ En caso de haberse prescrito Pylera<sup>®</sup>, nº de cápsulas diarias
- 17) \_\_\_\_\_ ¿Se prescribieron junto con el tratamiento prebióticos o probióticos?
- a. No ☐
- b. Prebióticos ☐
- c. Probióticos ☐
- 18) \_\_\_\_\_ En caso de haberse prescrito pre/probióticos, especifique cuál/cuáles
- 19) \_\_\_\_\_ ¿Está este apartado completo para considerarlo para análisis?
- a. Incompleto ☐
- b. No comprobado ☐
- c. Completo ☐

## Parte V: Seguridad

- 1) \_\_\_\_\_ ¿Ha presentado el paciente algún efecto adverso?
- a. Sí ☐
- b. No ☐

2) \_\_\_\_\_ En caso de haber presentado alguno, especifique cuál/cuáles:

- a. Disgeusia ☐
- b. Diarrea ☐
- c. Náuseas ☐
- d. Vómitos ☐
- e. Dispepsia ☐
- f. Dolor epigástrico urente ☐
- g. Dolor abdominal ☐
- h. Astenia ☐
- i. Anorexia ☐
- j. Otros ☐

3) \_\_\_\_\_ En caso de seleccionar otros especifique cuál/cuáles

4) \_\_\_\_\_ Intensidad de los efectos adversos referidos:

- a. Leve ☐
- b. Moderada ☐
- c. Grave ☐

5) \_\_\_\_\_ Duración de los efectos adversos en número de días:

- a. 1 día ☐
- b. 2 días ☐
- c. 3 días ☐
- d. 4 días ☐
- e. 5 días ☐
- f. 6 días ☐
- g. 7 días ☐
- h. 8-14 días ☐
- i. 15-30 días ☐
- j. 31-60 días ☐

¿Ha presentado el paciente algún efecto adverso serio? (Entendiendo como serio aquél que conduce a la hospitalización de un paciente, le proporciona una minusvalía, le produce la muerte o le condiciona un defecto del nacimiento en la descendencia en pacientes embarazadas).

6) \_\_\_\_\_

- a. Sí ☐
- b. No ☐

7) \_\_\_\_\_ En caso de haber presentado un efecto adverso serio especifique cuál/cuáles

8) \_\_\_\_\_ ¿Está este apartado completo para considerarlo para análisis?

- \_\_\_\_\_
- a. Incompleto ☐
  - b. No comprobado ☐
  - c. Completo ☐

## Parte VI: Seguimiento

- 1) \_\_\_\_\_ ¿Ha presentado el paciente un buen cumplimiento terapéutico?
- a. Sí (ha tomado > 90% del tratamiento prescrito) ☐
  - b. No ☐
- 2) \_\_\_\_\_ ¿El paciente interrumpió el tratamiento por la presencia de efectos adversos?
- a. Sí ☐
  - b. No ☐
- 3) \_\_\_\_\_ ¿Se ha llevado a cabo un test de confirmación de la erradicación?
- a. Sí ☐
  - b. No ☐
- 4) \_\_\_\_\_ En caso de no haberse realizado test de comprobación de la erradicación especifique el motivo
- 5) \_\_\_\_\_ Método diagnóstico empleado para comprobar la erradicación de la infección:
- a. Test de aliento con urea marcada con C13 ☐
  - b. Test de aliento con urea marcada con C14 ☐
  - c. Serología ☐
  - d. Test de antígeno en heces monoclonal ☐
  - e. Test de antígeno en heces policlonal ☐
  - f. Histología ☐
  - g. Test rápido de ureasa ☐
  - h. Cultivo ☐
- 6) \_\_\_\_\_ Fecha del test realizado para comprobación de la erradicación
- 7) \_\_\_\_\_ Resultado del test realizado:
- a. *Helicobacter pylori* negativo ☐
  - b. *Helicobacter pylori* positivo ☐
- 8) \_\_\_\_\_ Resultado del tratamiento erradicador prescrito:
- a. Éxito terapéutico ☐
  - b. Fracaso ☐

- c. Pérdida de seguimiento ☐
- 9) \_\_\_\_\_ En caso de fracaso del tratamiento, ¿va a prescribir un nuevo tratamiento erradicador?
- a. No ☐
- b. Sí ☐
- 10) \_\_\_\_\_ En caso de pérdida de seguimiento, especifíquela
- 11) \_\_\_\_\_ Comentarios a añadir relevantes en cuanto al paciente
- 12) \_\_\_\_\_ ¿Está este apartado completo para considerarlo para análisis?
- a. Incompleto ☐
- b. No comprobado ☐
- c. Completo ☐

#### Parte VII: Monitorización

- 1) \_\_\_\_\_ Estado de la monitorización:
- a. En revisión ☐
- b. Esperando respuesta a "queries" enviadas ☐
- c. Revisando las respuestas a las "queries" ☐
- d. Todos los datos verificados ☐
- 2) \_\_\_\_\_ Estado del paciente incluido:
- a. Completo ☐
- b. Incompleto ☐
- 3) \_\_\_\_\_ ¿Se debería incluir al paciente para el análisis estadístico?:
- a. No ☐
- b. Sí ☐
- 4) \_\_\_\_\_ Anotaciones del paciente respecto a la monitorización

**Anexo IV:** Modelo del formulario de datos dentro de la plataforma AEG-REDCap para inclusión y monitorización de pacientes del Registro Hp-EuReg.

Indicaciones de búsqueda de infección	N	% (I.C. 95%)
Lesiones agudas gástricas/duodenales	561	26% (24-28%)
Gastritis crónica y lesiones pre-neoplásicas	471	22% (20-23%)
Antecedentes familiares de cáncer gástrico	310	14% (13-16%)
Anemia ferropénica	255	12% (10-13%)
Presencia de síntomas digestivos (pirosis, diarrea, dolor abdominal, etc)	156	7% (6-8%)
Diagnóstico endoscópico de otras lesiones	95	4% (4-5%)
Cirugía gástrica (bariátrica, perforación por cualquier causa, etc).	58	3% (2-3%)
Déficit de vitamina B12	55	3% (2-3%)
Miedo a padecer cáncer	44	2% (1-3%)
Presencia de urticaria crónica/rosácea	27	1% (1-2%)
Uso crónico de fármacos <i>Inhibidores de la bomba de protones</i>	26	1% (1-2%)
Trombocitopenia y presencia de púrpura	22	1% (1-2%)
Presencia de síndromes hereditarios que inducen aparición de cáncer	20	1% (0,5-1%)
Antecedente de tumor gástrico(linfoma MALT/adenocarcinoma)	16	1% (0,4-1%)
Antecedente de coriorretinopatía central serosa	11	0,5% (0,2-1%)
Portador asintomático	13	0,5% (0,3-1%)
Uso crónico de fármacos gastro-erosivos	7	0,3%
Otras indicaciones	36	1% (1-2%)

**Anexo V:** Otras indicaciones de búsqueda de infección. N: número absoluto de pacientes incluidos.

%. porcentaje de presentación.

		Global	C-CAM	T-CA	C-BiCA	C-Pylera <sup>®</sup>	S-CAM
N		8.292	3.526	2.921	727	653	233
Edad		50 ± 14,8	51 ± 14,8	50 ± 14,9	50 ± 14,4	51 ± 14,5	54 ± 15,8
Sexo	Mujeres	60% (59-62%)	61% (59-63%)	59% (57-61%)	60% (57-64%)	60% (57-64%)	64% (57-70%)
	Hombres	40% (39-41%)	39% (38-41%)	41% (39-43%)	40% (36-44%)	40% (36-43%)	36% (30-43%)
Etnia	Caucásica	92% (91-92%)	91% (90-92%)	96% (96-97%)	96% (94-97%)	94% (92-96%)	26% (21-32%)
	Negra	0,5% (0,3-1%)	0,5% (0-1%)	0,5% (0-1%)	1% (0-2%)	1% (0-1%)	0% (0-2%)
	Asiática	0,5% (0,5-1%)	0,5% (0-1%)	0,5% (0-1%)	0% (0-1%)	1% (1-3%)	NA
	Otras	2% (2-3%)	3% (2-3%)	3% (2-3%)	3% (2-5%)	2% (1-3%)	1% (0-3%)
	No disponible	5% (4-5%)	5% (5-6%)	0% (0-1%)	NA	2% (1-3%)	73% (66-78%)
Medicación habitual	IBP	58% (56-59%)	58% (55-60%)	56% (53-59%)	58% (53-63%)	69% (63-74%)	56% (47-65%)
	Ác. Salicílico	11% (10-12%)	10% (8-12%)	11% (10-13%)	11% (8-15%)	17% (13-22%)	23% (9-44%)
	AINEs	18% (16-19%)	17% (15-19%)	18% (16-20%)	13% (10-17%)	30% (25-36%)	19% (7-39%)
	Estatinas	25% (24-27%)	28% (25-30%)	23% (20-25%)	24% (20-28%)	32% (26-38%)	12% (3-30%)
Indicaciones	Dispepsia no investigada	26% (25-27%)	31% (30-33%)	19% (17-20%)	28% (25-32%)	28% (24-31%)	33% (27-39%)
	Dispepsia funcional	38% (37-39%)	34% (32-35%)	42% (41-44%)	38% (34-42%)	36% (33-40%)	42% (36-49%)
	Úlcera duodenal	11% (10-12%)	11% (10-12%)	11% (10-12%)	8% (6-10%)	12% (9-15%)	14% (10-19%)
	Úlcera gástrica	5% (4-5%)	5% (4-6%)	5% (5-6%)	3% (2-4%)	6% (4-8%)	4% (2-7%)
	Otras	20% (19-21%)	19% (18-21%)	23% (21-24%)	23% (20-27%)	18% (15-21%)	7% (4-11%)
Resistencia	Ausente	56% (51-62%)	60% (26-88%)	64% (58-70%)	50% (12-88%)	0%	NA
	Claritromicina	12% (8-16%)	10% (0-45%)	0%	0%	80% (28-100%)	NA
	Metronidazol	23% (19-28%)	10% (0-45%)	24% (19-29%)	50% (12-88%)	0%	NA
	Quinolonas	15% (12-20%)	10% (0-45%)	16% (12-21%)	0%	40% (5-85%)	NA
	Tetraciclina	1% (0-2%)	0%	1% (0-3%)	0%	0%	NA
	Amoxicilina	0%	0%	0%	0%	0%	NA
	Dual (C+M)	2% (1-5%)	0%	0%	0%	0%	NA

**Anexo VI:** Análisis demográfico de la población no alérgica a penicilinas incluida en primera línea en centros españoles del Registro Hp-EuReg. C-CAM: cuádruple sin bismuto en régimen concomitante. T-CA: triple con IBP, amoxicilina y claritromicina. C-BiCA: Cuádruple con bismuto, IBP, amoxicilina y claritromicina. C-Pylera<sup>®</sup>: cuádruple con bismuto, tetraciclina, metronidazol en cápsula única e IBP. S-CAM: cuádruple sin bismuto en régimen secuencial. IBP: inhibidor de la bomba de protones. AINEs: antiinflamatorios no esteroideos. C: claritromicina. M: metronidazol.



Prescripción		
	N total	% (I.C. 95%)
<b>Cuádruple-CAM</b>	3.526	42% (41-44%)
<b>Triple-CA</b>	2.921	35% (34-36%)
<b>Cuádruple-BiCA</b>	727	9% (8-9%)
<b>Cuádruple-Pylera®</b>	653	8% (7-9%)
<b>Secuencial-CAM</b>	233	3% (2-3%)
<b>Triple-LA</b>	119	1% (1-2%)
<b>Triple-MA</b>	37	0,5% (0-1%)
<b>Cuádruple-BiLA</b>	27	0,3% (0-1%)
<b>Cuádruple-Clásica</b>	23	0,3%
<b>Triple-MxA</b>	11	0,1%
<b>Triple-CM</b>	7	0,1%
<b>Triple-LM</b>	3	0%
<b>Triple-CL</b>	3	0%
<b>Triple-RfA</b>	2	0%

**Anexo VII:** Tratamientos prescritos en primera línea dentro del registro Hp-EuReg en pacientes no alérgicos a penicilinas. N total: número absoluto de pacientes que recibió cada uno de los tratamientos. %: frecuencia de prescripción de cada tratamiento dentro del total en primera línea.

Cuádruple-CAM: cuádruple sin bismuto en régimen concomitante. Triple-CA: triple con IBP, amoxicilina y claritromicina. Cuádruple-BiCA: cuádruple con bismuto, IBP, amoxicilina y claritromicina. Cuádruple-Pylera®: cuádruple con bismuto, tetraciclina, metronidazol en cápsula única y un IBP. Secuencial-CAM: cuádruple sin bismuto en régimen secuencial. Triple-LA: triple con un IBP, levofloxacino y amoxicilina. Triple-MA: triple con un IBP, metronidazol y amoxicilina. Cuádruple-BiLA: cuádruple con un IBP, bismuto, levofloxacino y amoxicilina. Cuádruple-Clásica: cuádruple con un IBP, bismuto, tetraciclina y metronidazol. Triple-MxA: triple con un IBP, moxifloxacino y amoxicilina. Triple-CM: triple con un IBP, claritromicina y metronidazol. Triple-LM: triple con un IBP, levofloxacino y metronidazol. Triple-CL: triple con un IBP, claritromicina y levofloxacino. Triple-RfA: triple con un IBP, rifabutina y amoxicilina.

		C-CAM	T-CA	C-BiCA	C-Pylera®	S-CAM
<b>Disgeusia</b>	% (I.C. 95%)	13% (12-14%)	8% (7-9%)	19% (17-23%)	2% (1-3%)	30% (24-36%)
	N total	443	224	133	11	69
	Días	9 ± 3,2	7 ± 3,7	8 ± 2,7	7 ± 2,8	6 ± 2,8
<b>Diarrea</b>	% (I.C. 95%)	12% (11-13%)	4% (3-5%)	13% (10-15%)	11% (8-14%)	10% (7-15%)
	N total	409	112	86	64	24
	Días	7 ± 3,5	5 ± 1,9	6 ± 3,9	6 ± 2,3	4 ± 2,6
<b>Náuseas</b>	% (I.C. 95%)	7% (6-8%)	8% (7-9%)	9% (7-12%)	8% (6-11%)	9% (5-13%)
	N total	249	211	63	49	20
	Días	7 ± 3,6	6 ± 2,3	8 ± 4,8	6 ± 2,8	5 ± 3,1
<b>Vómitos</b>	% (I.C. 95%)	2% (2-3%)	1% (1-2%)	4% (3-6%)	6% (4-9%)	3% (1-6%)
	N total	82	40	27	37	7
	Días	5 ± 3,4	4 ± 3,5	4 ± 2,9	5 ± 3	2 ± 1,4
<b>Dispepsia</b>	% (I.C. 95%)	3% (2-3%)	1% (1-2%)	3% (2-5%)	4% (3-6%)	4% (2-7%)
	N total	94	33	21	25	9
	Días	7 ± 3,2	7 ± 4,3	9 ± 4,2	7 ± 2,6	5 ± 3,8
<b>Pirosis</b>	% (I.C. 95%)	1% (0-1%)	1% (1-2%)	1% (0-2%)	1% (0-2%)	5% (3-9%)
	N total	20	37	4	6	12
	Días	10 ± 6	8 ± 7,2	5 ± 1,7	7 ± 2,7	6 ± 3,5
<b>Dolor abdominal</b>	% (I.C. 95%)	5% (4-5%)	1% (1-2%)	8% (6-10%)	5% (3-7%)	6% (4-10%)
	N total	157	31	53	29	15
	Días	7 ± 3,7	7 ± 4,3	6 ± 3,1	7 ± 3	4 ± 2,9
<b>Astenia</b>	% (I.C. 95%)	4% (3-4%)	2% (2-3%)	3% (2-5%)	8% (6-11%)	5% (3-9%)
	N total	127	60	21	48	12
	Días	8 ± 3,7	8 ± 2,8	8 ± 4,6	8 ± 4,1	7 ± 3,2
<b>Anorexia</b>	% (I.C. 95%)	1% (1-2%)	2% (2-3%)	1% (0-2%)	3% (2-5%)	3% (1-6%)
	N total	43	62	6	20	7
	Días	7 ± 3,2	8 ± 2,9	7 ± 2,5	9 ± 2,2	7 ± 3,5

**Anexo VIII:** Distribución de efectos adversos por tratamiento en primera línea. %: proporción de cada efecto adverso dentro del total evaluado. N total:

numero absoluto de pacientes que tuvieron dicho efecto adverso. Días: duración media de cada efecto adverso ± desviación estándar.

Efectos adversos	N total	% (I.C. 95%)
Aparición de otras infecciones (bacterianas, víricas o fúngicas)	144	2% (1,5-2%)
Alteraciones en orofaringe (estomatitis, glositis, mal sabor de boca, etc.)	82	1% (0,8-1,3%)
Síntomas neurológicos (cefalea, parestesias, mareo, inestabilidad, etc.)	76	1% (0,8-1,1%)
Síntomas digestivos (alteración del tránsito deposicional, sangrado digestivo, disfagia, meteorismo, etc.)	51	1% (0,6-1%)
Urticaria/prurito/lesiones cutáneas	32	0,4% (0,3-0,6%)
Alteraciones del sueño/nerviosismo/irritabilidad	18	0,2% (0,1-0,4%)
Mialgias/artralgias/tendinitis	12	0,2% (0,1-0,3%)
Hepatotoxicidad	4	0,1% (0,01-0,1%)
Reacciones alérgicas a los fármacos	4	0,1% (0,01-0,1%)
Pérdida de peso	1	0,01% (0-0,07%)
Interacción con medicación habitual	1	0,01% (0-0,07%)
Otras	20	0,3% (0,1-0,4%)

**Anexo IX:** Otros efectos adversos tras el tratamiento erradicador de primera línea en pacientes no alérgicos a penicilinas. N total: número absoluto de pacientes que presentaron cada uno de los efectos secundarios. %: porcentaje de pacientes que presentó cada efecto adverso dentro del total evaluado para efectos secundarios.

		Global	T-LA	C-BiLA	C-Pylera®	T-MxA	C-CAM
N		1.770	799	416	245	92	89
Edad		50 ± 14,5	50 ± 14,3	50 ± 15	50 ± 14,4	48 ± 14,3	49 ± 14,3
Sexo	Mujeres	66% (64-68%)	68% (64-71%)	63% (58-68%)	65% (59-71%)	70% (59-79%)	63% (52-73%)
	Hombres	34% (32-36%)	32% (29-36%)	37% (32-42%)	35% (29-41%)	30% (21-41%)	37% (27-48%)
Etnia	Caucásica	97% (96-98%)	97% (95-98%)	99% (98-100%)	96% (93-98%)	100%	94% (87-98%)
	Negra	0,4% (0-1%)	1% (0-2%)	0% (0-1%)	0%	0%	1% (0-6%)
	Asiática	1% (0-1%)	1% (0-2%)	0%	1% (0-4%)	0%	0%
	Otras	1% (1-2%)	1% (1-3%)	0% (0-1%)	2% (1-5%)	0%	4% (1-10%)
	No disponible	0,6% (0-1%)	0% (0-1%)	1% (0-2%)	1% (0-3%)	0%	1% (0-6%)
Med. habitual	IBP	69% (66-72%)	66% (62-71%)	73% (66-80%)	67% (57-75%)	78% (56-93%)	67% (53-79%)
	Ác. Salicílico	11% (9-13%)	11% (8-14%)	12% (7-18%)	14% (9-22%)	4% (0-22%)	9% (3-20%)
	AINEs	26% (23-29%)	27% (23-32%)	25% (18-32%)	30% (21-39%)	22% (8-44%)	19% (9-31%)
	Estatinas	26% (23-29%)	25% (21-29%)	25% (19-32%)	37% (28-47%)	22% (8-44%)	24% (14-38%)
Indicación	Dispepsia no investigada	30% (28-32%)	24% (21-27%)	48% (43-52%)	31% (25-37%)	16% (9-26%)	28% (19-39%)
	Dispepsia funcional	38% (36-41%)	40% (37-44%)	26% (22-31%)	39% (33-46%)	60% (49-70%)	41% (31-53%)
	Úlcera duodenal	12% (10-13%)	14% (12-17%)	7% (5-10%)	13% (9-18%)	12% (6-20%)	10% (5-18%)
	Úlcera gástrica	4% (3-5%)	5% (4-6%)	2% (1-4%)	2% (1-5%)	2% (0-8%)	6% (2-13%)
	Otras	16% (14-18%)	17% (15-20%)	17% (14-21%)	15% (11-20%)	10% (5-18%)	15% (8-24%)
Resistencia	Ausente	18% (5-40%)	0%	33% (1-91%)	0%	NA	NA
	Claritromicina	55% (32-76%)	50% (12-88%)	67% (9-99%)	100%	NA	NA
	Metronidazol	50% (28-72%)	100%	67% (9-99%)	0%	NA	NA
	Quinolonas	23% (8-45%)	0%	0%	0%	NA	NA
	Tetraciclina	0%	0%	0%	0%	NA	NA
	Amoxicilina	0%	0%	0%	0%	NA	NA
	Dual (C+M)	36% (17-59%)	50% (12-88%)	67% (9-99%)	100%	NA	NA

**Anexo X:** Análisis demográfico de la población no alérgica a penicilinas incluida en segunda línea en centros españoles del Registro Hp-EuReg. T-LA: triple con un IBP, levofloxacino y amoxicilina. C-BiLA: cuádruple con bismuto, IBP, amoxicilina y levofloxacino. C-Pylera®: cuádruple con bismuto, tetraciclina, metronidazol en cápsula única y un IBP. T-MxA: triple con un IBP, moxifloxacino y amoxicilina. IBP: inhibidor de la bomba de protones. AINEs: antiinflamatorios no esteroideos. C: claritromicina. M: metronidazol.

Prescripción		
	N total	% (I.C. 95%)
<b>Triple-LA</b>	799	45% (43-48%)
<b>Cuádruple-BiLA</b>	416	24% (22-26%)
<b>Cuádruple-Pylera®</b>	245	14% (12-16%)
<b>Triple-MxA</b>	92	5% (4-6%)
<b>Cuádruple-CAM</b>	89	5% (4-6%)
<b>Triple-MA</b>	28	2% (1-2%)
<b>Triple-CA</b>	24	1% (1-2%)
<b>Cuádruple-Clásica</b>	21	1% (1-2%)
<b>Cuádruple-BiMxA</b>	18	1% (1-2%)
<b>Cuádruple-BiCA</b>	12	1% (0-1%)
<b>Triple-LM</b>	10	1% (0-1%)
<b>Triple-CL</b>	5	0% (0-1%)
<b>Triple-RfA</b>	5	0% (0-1%)
<b>Secuencial-CAM</b>	4	0% (0-1%)
<b>Triple-CM</b>	2	0%

**Anexo XI:** Tratamientos prescritos en segunda línea dentro del registro Hp-EuReg en pacientes no alérgicos a penicilinas. N total: número absoluto de pacientes que recibió cada uno de los tratamientos. %: frecuencia de prescripción de cada tratamiento dentro del total. Triple-LA: triple con un IBP, levofloxacino y amoxicilina. Cuádruple-BiLA: cuádruple con un IBP, bismuto, levofloxacino y amoxicilina. Cuádruple-Pylera®: cuádruple con bismuto, tetraciclina, metronidazol en cápsula única y un IBP. Triple-MxA: triple con un IBP, moxifloxacino y amoxicilina. Cuádruple-CAM: cuádruple sin bismuto en régimen concomitante. Triple-MA: triple con un IBP, metronidazol y amoxicilina. Triple-CA: triple con IBP, amoxicilina y claritromicina. Cuádruple-Clásica: cuádruple con un IBP, bismuto, tetraciclina y metronidazol. Cuádruple-BiMxA: cuádruple con un IBP, bismuto, moxifloxacino y amoxicilina. Cuádruple-BiCA: cuádruple con bismuto, IBP, amoxicilina y claritromicina. Triple-LM: triple con un IBP, levofloxacino y metronidazol. Triple-CL: triple con un IBP, claritromicina y levofloxacino. Triple-RfA: triple con un IBP, rifabutina y amoxicilina. Secuencial-CAM: cuádruple sin bismuto en régimen secuencial. Triple-CM: triple con un IBP, claritromicina y metronidazol.

		T-LA	C-BiLA	C-Pylera <sup>®</sup>	T-MxA	C-CAM
<b>Disgeusia</b>	% (I.C. 95%)	1% (0-2%)	8% (6-11%)	2% (1-5%)	2% (0-8%)	17% (9-26%)
	N total	7	32	5	2	14
	Días	6 ± 1,5	10 ± 3,1	9 ± 3,3	4 ± 1,4	9 ± 2,9
<b>Diarrea</b>	% (I.C. 95%)	13% (11-16%)	14% (11-18%)	12% (8-17%)	7% (3-14%)	14% (8-24%)
	N total	100	55	26	6	12
	Días	5 ± 1,2	9 ± 5,9	7 ± 3,8	7 ± 3,9	10 ± 8
<b>Náuseas</b>	% (I.C. 95%)	9% (7-12%)	9% (6-12%)	8% (5-12%)	2% (0-8%)	14% (8-24%)
	N total	72	35	17	2	12
	Días	6 ± 2,2	9 ± 2,9	6 ± 3,1	7	7 ± 2,7
<b>Vómitos</b>	% (I.C. 95%)	8% (6-10%)	3% (2-6%)	6% (4-10%)	0%	5% (1-12%)
	N total	60	13	14	0	4
	Días	4 ± 1,2	5 ± 3,4	6 ± 3,6	--	4 ± 1
<b>Dispepsia</b>	% (I.C. 95%)	3% (2-4%)	2% (1-4%)	7% (4-11%)	2% (0-8%)	2% (0-8%)
	N total	21	8	15	2	2
	Días	7 ± 3,2	12 ± 13	7 ± 2,3	9 ± 2,8	9 ± 2,8
<b>Pirosis</b>	% (I.C. 95%)	2% (1-3%)	1% (0-2%)	0%	1% (0-6%)	2% (0-8%)
	N total	14	2	0	1	2
	Días	8 ± 2,3	5 ± 2,8	--	11	7 ± 0,7
<b>Dolor abdominal</b>	% (I.C. 95%)	2% (1-3%)	4% (2-7%)	2% (1-5%)	0%	1% (0-7%)
	N total	13	16	5	0	1
	Días	5 ± 2,4	8 ± 4,9	9 ± 3,4	--	NA
<b>Astenia</b>	% (I.C. 95%)	3% (2-4%)	2% (1-4%)	10% (7-15%)	2% (0-8%)	2% (0-8%)
	N total	21	8	23	2	2
	Días	9 ± 2,4	10 ± 6	9 ± 3,8	11	17 ± 7,8
<b>Anorexia</b>	% (I.C. 95%)	6% (4-8%)	1% (0-2%)	4% (2-8%)	1% (0-6%)	5% (1-12%)
	N total	46	3	9	1	4
	Días	9 ± 2,3	11 ± 9,3	9 ± 2,4	11	11 ± 7,6

**Anexo XII:** Distribución de efectos adversos en segunda línea en no alérgicos. %: frecuencia de cada efecto adverso dentro del total. N total: numero absoluto de pacientes que tuvieron cada efecto adverso. Días: duración media de cada efecto adverso ± desviación estándar.

Efectos adversos	N total	% (I.C. 95%)
Aparición de otras infecciones (bacterianas, víricas o fúngicas)	25	2% (1-2%)
Síntomas neurológicos (cefalea, parestesias, mareo, inestabilidad, etc.)	18	1% (1-2%)
Mialgias/artralgias/tendinitis	17	1% (1-2%)
Alteraciones en orofaringe (estomatitis, glositis, mal sabor de boca, etc.)	8	0,5% (0,2-0,9%)
Urticaria/prurito/lesiones cutáneas	6	0,4% (0,1-0,8%)
Síntomas digestivos (alteración del tránsito deposicional, sangrado digestivo, disfagia, meteorismo, etc.)	6	0,4% (0,1-0,8%)
Alteraciones del sueño/nerviosismo/irritabilidad	5	0,3% (0,1-0,7%)
Reacciones alérgicas a los fármacos	1	0,1% (0,001-0,3%)
Otras	3	0,2% (0,04-0,5%)

**Anexo XIII:** Otros efectos adversos presentados tras el tratamiento erradicador empleado en segunda línea en pacientes no alérgicos a penicilinas. N total: número absoluto de pacientes que presentaron cada uno de los efectos secundarios. %: porcentaje de pacientes que presentó cada efecto adverso dentro del total evaluado para efectos secundarios.

		Global	C-Pylera <sup>®</sup>	C-Clásica	C-BiLA
N		456	150	144	47
Edad		52 ± 13,1	53 ± 12,8	53 ± 13,2	49 ± 13,6
Sexo	Mujeres	67% (63-71%)	67% (59-75%)	70% (62-78%)	62% (46-76%)
	Hombres	33% (29-37%)	33% (25-41%)	30% (23-38%)	38% (25-54%)
Etnia	Caucásica	98% (97-99%)	97% (93-99%)	99% (95-100%)	100%
	Negra	0,4% (0,1-2%)	0%	1% (0,2-5%)	0%
	Asiática	0,2% (0,006-1%)	1% (0,02-4%)	0%	0%
	Otras	0,4% (0,1-2%)	1% (0,2-5%)	0%	0%
	No disponible	0,7% (0,1-2%)	1% (0,02-4%)	0%	0%
Medicación habitual	IBP	75% (69-80%)	85% (75-92%)	66% (54-77%)	93% (68-100%)
	Ác. Salicílico	8% (5-13%)	14% (7-24%)	4% (1-11%)	13% (2-41%)
	AINEs	28% (23-35%)	37% (26-48%)	24% (15-36%)	27% (8-55%)
	Estatinas	28% (23-35%)	32% (22-43%)	20% (12-31%)	47% (21-73%)
Indicaciones	Dispepsia no investigada	30% (26-34%)	29% (22-37%)	31% (23-39%)	51% (36-66%)
	Dispepsia funcional	38% (34-43%)	43% (35-51%)	35% (28-44%)	32% (19-47%)
	Úlcera duodenal	12% (9-15%)	12% (7-18%)	13% (8-19%)	6% (1-18%)
	Úlcera gástrica	4% (2-6%)	5% (2-10%)	2% (0,4-6%)	0%
	Otras	17% (13-20%)	11% (6-17%)	19% (13-27%)	11% (4-23%)
Resistencia	Ausente	25% (1-81%)	NA	50% (1-99%)	NA
	Claritromicina	75% (19-99%)	NA	50% (1-99%)	NA
	Metronidazol	25% (1-81%)	NA	0%	NA
	Quinolonas	25% (1-81%)	NA	0%	NA
	Tetraciclina	1% (0-2%)	NA	0%	NA
	Amoxicilina	0%	NA	0%	NA
	Dual (C+M)	25% (1-81%)	NA	0%	NA

**Anexo XIV:** Análisis demográfico de la población no alérgica a penicilinas incluida en tercera línea en centros españoles del Registro Hp-EuReg. C-Pylera<sup>®</sup>: cuádruple con bismuto, tetraciclina, metronidazol en cápsula única y un IBP. C-Clásica: cuádruple con un IBP, bismuto, tetraciclina y metronidazol. C-BiLA: cuádruple con bismuto, IBP, amoxicilina y levofloxacino. IBP: inhibidor de la bomba de protones. AINEs: antiinflamatorios no esteroideos. C: claritromicina. M: metronidazol.



Prescripción		
	N total	% (I.C. 95%)
<b>Cuádruple-Pylera®</b>	150	33% (29-37%)
<b>Cuádruple-Clásica</b>	144	32% (27-36%)
<b>Cuádruple-BiLA</b>	47	10% (8-14%)
<b>Triple-LA</b>	38	8% (6-11%)
<b>Cuádruple-CAM</b>	26	6% (4-8%)
<b>Triple-MA</b>	12	3% (1-5%)
<b>Triple-MxA</b>	11	2% (1-4%)
<b>Cuádruple-BiCA</b>	8	2% (1-3%)
<b>Cuádruple-BiMxA</b>	7	2% (1-3%)
<b>Triple-RfA</b>	6	1% (0,5-3%)
<b>Triple-CA</b>	5	1% (0,4-2%)
<b>Secuencial-CAM</b>	1	0,2% (0,006-1,2%)
<b>Triple-LM</b>	1	0,2% (0,006-1,2%)

**Anexo XV:** Tratamientos prescritos en tercera línea dentro del registro Hp-EuReg en pacientes no alérgicos a penicilinas. *N total*: número absoluto de pacientes que recibió cada uno de los tratamientos. *%*: frecuencia de prescripción de cada tratamiento dentro del total. *Cuádruple-Pylera®*: cuádruple con bismuto, tetraciclina, metronidazol en cápsula única y un IBP. *Cuádruple-Clásica*: cuádruple con un IBP, bismuto, tetraciclina y metronidazol. *Cuádruple-BiLA*: cuádruple con un IBP, bismuto, levofloxacino y amoxicilina. *Triple-LA*: triple con un IBP, levofloxacino y amoxicilina. *Cuádruple-CAM*: cuádruple sin bismuto en régimen concomitante. *Triple-MA*: triple con un IBP, metronidazol y amoxicilina. *Triple-MxA*: triple con un IBP, moxifloxacino y amoxicilina. *Cuádruple-BiCA*: cuádruple con bismuto, IBP, amoxicilina y claritromicina. *Cuádruple-BiMxA*: cuádruple con un IBP, bismuto, moxifloxacino y amoxicilina. *Triple-RfA*: triple con un IBP, rifabutina y amoxicilina. *Triple-CA*: triple con IBP, amoxicilina y claritromicina. *Secuencial-CAM*: cuádruple sin bismuto en régimen secuencial. *Triple-LM*: triple con un IBP, levofloxacino y metronidazol.

		C-Pylera®	C-Clásica	C-BiLA
<b>Disgeusia</b>	% (I.C. 95%)	0,7% (0,02-4%)	22% (15-29%)	5% (1-16%)
	N total	1	30	2
	Días	7	10 ± 2	11
<b>Diarrea</b>	% (I.C. 95%)	19% (13-26%)	8% (4-14%)	21% (10-36%)
	N total	26	11	9
	Días	5 ± 1,6	7 ± 3,1	8 ± 5,6
<b>Náuseas</b>	% (I.C. 95%)	15% (10-22%)	27% (20-35%)	7% (2-19%)
	N total	21	37	3
	Días	7 ± 3,4	9 ± 3,4	10 ± 2,3
<b>Vómitos</b>	% (I.C. 95%)	14% (8-20%)	5% (2-10%)	7% (2-19%)
	N total	19	7	3
	Días	5 ± 3,7	6 ± 2,6	4 ± 0,6
<b>Dispepsia</b>	% (I.C. 95%)	8% (4-14%)	8% (4-14%)	7% (2-19%)
	N total	11	11	3
	Días	8 ± 3,3	10 ± 3,2	13 ± 7,8
<b>Pirosis</b>	% (I.C. 95%)	2% (0,4-6%)	0%	0%
	N total	3	0	0
	Días	6 ± 4,5	--	--
<b>Dolor abdominal</b>	% (I.C. 95%)	6% (3-12%)	6% (3-11%)	5% (1-16%)
	N total	9	8	2
	Días	7 ± 3,6	9 ± 5,8	7 ± 0,7
<b>Astenia</b>	% (I.C. 95%)	9% (5-15%)	4% (2-9%)	2% (0,1-12%)
	N total	13	6	1
	Días	10 ± 4,5	10 ± 2,1	7
<b>Anorexia</b>	% (I.C. 95%)	10% (6-16%)	1% (0,2-5%)	2% (0,1-12%)
	N total	14	2	1
	Días	9 ± 2,2	4	11

**Anexo XVI:** Distribución de efectos adversos en tercera línea en no alérgicos. %: frecuencia de cada efecto adverso dentro del total. N total: número absoluto de pacientes que tuvieron cada efecto adverso. Días: duración media de cada efecto adverso ± desviación estándar.

Efectos adversos	N total	% (I.C. 95%)
Aparición de otras infecciones (bacterianas, víricas o fúngicas)	6	1% (0,5-3%)
Síntomas neurológicos (cefalea, parestesias, mareo, inestabilidad, etc.)	6	1% (0,5-3%)
Mialgias/artralgias/tendinitis	5	1% (0,4-3%)
Alteraciones en orofaringe (estomatitis, glositis, mal sabor de boca, etc.)	4	1% (0,3-2%)
Síntomas digestivos (alteración del tránsito deposicional, sangrado digestivo, disfagia, meteorismo, etc.)	2	0,5% (0,06-2%)
Otras	2	0,5% (0,06-2%)

**Anexo XVII:** Otros efectos adversos presentados tras el tratamiento erradicador empleado en tercera línea en pacientes no alérgicos a penicilinas. N total: número absoluto de pacientes que presentaron cada uno de los efectos secundarios. %: porcentaje de pacientes que presentó cada efecto adverso dentro del total evaluado para efectos secundarios.

		Global	T-CM	C-Pylera <sup>®</sup>	C-Clásica	T-CL
N		463	117	122	98	76
Edad		54 ± 14,7	54 ± 15,3	54 ± 15,2	53 ± 12,9	51 ± 15,7
Sexo	Mujeres	71% (67-75%)	71% (62-79%)	67% (58-75%)	77% (67-85%)	71% (60-81%)
	Hombres	29% (25-33%)	29% (21-38%)	33% (25-42%)	23% (16-33%)	29% (19-41%)
Etnia	Caucásica	97% (95-98%)	97% (92-99%)	97% (92-99%)	98% (93-100%)	97% (91-100%)
	Negra	0,2% (0,01-1%)	0%	1% (0,02-5%)	0%	0%
	Asiática	0%	0%	0%	0%	0%
	Otras	2% (1-4%)	3% (1-7%)	2% (0,2-6%)	2% (0,3-7%)	1% (0,03-7%)
	No disponible	1% (0,1-2%)	1% (0,02-5%)	1% (0,02-5%)	0%	1% (0,03-7%)
Med. habitual	IBP	65% (58-71%)	63% (50-75%)	68% (55-80%)	71% (54-85%)	57% (37-75%)
	Ác. Salicílico	11% (7-16%)	13% (6-25%)	8% (3-18%)	11% (3-25%)	10% (2-27%)
	AINEs	23% (18-30%)	17% (8-29%)	25% (15-37%)	32% (18-49%)	20% (8-39%)
	Estatinas	35% (28-41%)	37% (25-50%)	48% (35-62%)	24% (11-40%)	13% (4-31%)
Indicación	Dispepsia no investigada	19% (16-23%)	17% (11-25%)	21% (14-29%)	17% (10-26%)	22% (14-33%)
	Dispepsia funcional	43% (39-48%)	44% (35-54%)	36% (28-45%)	52% (42-62%)	46% (35-58%)
	Úlcera duodenal	12% (9-15%)	10% (5-17%)	12% (6-19%)	12% (7-20%)	13% (7-23%)
	Úlcera gástrica	5% (4-8%)	8% (4-14%)	3% (1-8%)	5% (2-12%)	3% (0,3-9%)
	Otras	21% (17-25%)	21% (14-29%)	29% (21-38%)	13% (7-22%)	16% (8-26%)
Resistencia	Ausente	40% (12-74%)	100%	0%	100%	0%
	Claritromicina	30% (7-65%)	0%	100%	0%	0%
	Metronidazol	40% (12-74%)	0%	50% (1-99%)	0%	100%
	Quinolonas	10% (0,3-45%)	0%	50% (1-99%)	0%	0%
	Tetraciclina	0%	0%	0%	0%	0%
	Amoxicilina	0%	0%	0%	0%	0%
	Dual (C+M)	10% (0,3-45%)	0%	50% (1-99%)	0%	0%

**Anexo XVIII:** Análisis demográfico de la población alérgica a penicilinas incluida en primera, segunda y tercera línea en centros españoles del Registro Hp-EuReg. T-CM: triple con un IBP, claritromicina y metronidazol. C-Pylera<sup>®</sup>: cuádruple con bismuto, tetraciclina, metronidazol en cápsula única y un IBP. C-Clásica: cuádruple con un IBP, bismuto, tetraciclina y metronidazol. T-CL: triple con un IBP, claritromicina y levofloxacino. IBP: inhibidor de la bomba de protones. AINEs: antiinflamatorios no esteroideos. C: claritromicina. M: metronidazol.

Prescripción		
	N total	% (I.C. 95%)
<b>Cuádruple-Pylera®</b>	122	26% (22-31%)
<b>Triple-CM</b>	117	25% (21-30%)
<b>Cuádruple-Clásica</b>	98	21% (18-25%)
<b>Triple-CL</b>	76	16% (13-20%)
<b>Triple-LM</b>	33	7% (5-10%)
<b>Cuádruple-CAM</b>	6	1% (1-3%)
<b>Triple-LA</b>	4	1% (0,2-2%)
<b>Triple-CA</b>	4	1% (0,2-2%)
<b>Cuádruple-BiCA</b>	2	0,4% (0,1-2%)
<b>Triple-MA</b>	1	0,2% (0-1%)

**Anexo XIX:** Tratamientos prescritos dentro de la población alérgica a penicilinas dentro del Registro Hp-EuReg. N total: número absoluto de pacientes que recibió cada uno de los tratamientos. %: frecuencia de prescripción de cada tratamiento dentro del total. Cuádruple-Pylera®: cuádruple con bismuto, tetraciclina, metronidazol en cápsula única y un IBP. Triple-CM: triple con un IBP, claritromicina y metronidazol. Cuádruple-Clásica: cuádruple con un IBP, bismuto, tetraciclina y metronidazol. Triple-CL: triple con un IBP, claritromicina y levofloxacino. Triple-LM: triple con un IBP, levofloxacino y metronidazol. Cuádruple-CAM: cuádruple sin bismuto en régimen concomitante. Triple-LA: triple con un IBP, levofloxacino y amoxicilina. Triple-CA: triple con IBP, amoxicilina y claritromicina. Cuádruple-BiCA: cuádruple con bismuto, IBP, amoxicilina y claritromicina. Triple-MA: triple con un IBP, metronidazol y amoxicilina.

		T-CM	C-Pylera <sup>®</sup>	C-Clásica	T-CL
<b>Disgeusia</b>	% (I.C. 95%)	6% (3-12%)	6% (3-12%)	12% (7-20%)	4% (1-11%)
	N total	7	7	12	3
	Días	6 ± 2,7	9 ± 3,2	9 ± 2,7	12 ± 8,7
<b>Diarrea</b>	% (I.C. 95%)	4% (1-10%)	7% (3-13%)	27% (18-36%)	3% (0,3-9%)
	N total	5	8	26	2
	Días	13 ± 18	6 ± 3,6	6 ± 2,1	4
<b>Náuseas</b>	% (I.C. 95%)	8% (4-15%)	9% (4-16%)	27% (18-36%)	7% (2-15%)
	N total	9	10	26	5
	Días	6 ± 3,3	6 ± 3,5	8 ± 2,9	5 ± 2
<b>Vómitos</b>	% (I.C. 95%)	2% (0,2-6%)	5% (2-11%)	18% (11-28%)	0%
	N total	2	6	18	0
	Días	3 ± 0,7	5 ± 3,4	4 ± 1	--
<b>Dispepsia</b>	% (I.C. 95%)	0%	4% (1-9%)	0%	1% (0,03-7%)
	N total	0	4	0	1
	Días	--	7 ± 3,4	--	4
<b>Pirosis</b>	% (I.C. 95%)	1% (0,02-5%)	1% (0,02-5%)	1% (0,03-6%)	3% (0,3-9%)
	N total	1	1	1	2
	Días	11	4	11	8 ± 4,2
<b>Dolor abdominal</b>	% (I.C. 95%)	0%	8% (4-15%)	2% (0,3-7%)	3% (0,3-9%)
	N total	0	9	2	2
	Días	--	7 ± 2,9	8 ± 4,2	4
<b>Astenia</b>	% (I.C. 95%)	2% (0,2-6%)	10% (5-17%)	13% (7-22%)	3% (0,3-9%)
	N total	2	11	13	2
	Días	7 ± 5,7	9 ± 3,3	10 ± 2,6	5
<b>Anorexia</b>	% (I.C. 95%)	1% (0,02-5%)	3% (1-8%)	13% (7-22%)	0%
	N total	1	3	13	0
	Días	3	6 ± 1,5	10 ± 2,3	--

**Anexo XX:** Distribución de efectos adversos en pacientes alérgicos a penicilinas. %: frecuencia de cada efecto adverso dentro del total. N total: número absoluto de pacientes que tuvieron cada efecto adverso. Días: duración media de cada efecto adverso ± desviación estándar.

Efectos adversos	N total	% (I.C. 95%)
Síntomas neurológicos (cefalea, parestesias, mareo, inestabilidad, etc.)	4	1% (0,2-2%)
Aparición de otras infecciones (bacterianas, víricas o fúngicas)	3	1% (0,1-2%)
Mialgias/artralgias/tendinitis	3	1% (0,1-2%)
Alteraciones en orofaringe (estomatitis, glositis, mal sabor de boca, etc.)	3	1% (0,1-2%)
Síntomas digestivos (alteración del tránsito deposicional, sangrado digestivo, disfagia, meteorismo, etc.)	3	1% (0,1-2%)
Urticaria/prurito/lesiones cutáneas	2	0,4% (0,1-2%)
Alteraciones del sueño/nerviosismo/irritabilidad	2	0,4% (0,1-2%)
Reacciones alérgicas a los fármacos	1	0,2% (0,006-1%)
Otras	4	1% (0,2-2%)

**Anexo XXI:** Otros efectos adversos presentados en pacientes alérgicos a penicilinas tras el tratamiento erradicador desde primera hasta tercera línea. N total: número absoluto de pacientes que presentaron cada uno de los efectos secundarios. %: porcentaje de pacientes que presentó cada efecto adverso dentro del total evaluado para efectos secundarios.